

**Neuzeitliche Behandlung
der
epileptischen Anfallserkrankungen**

von Ekkehard Kazner aus Erlangen

Neuzeitliche Behandlung der epileptischen Anfallserkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen



vorgelegt von

EKKEHARD KAZNER

Erlangen

1 9 5 9

Gedruckt
mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen

Dekan: Professor Dr. med. Fritz Heim
Referent: Professor Dr. med. Berthold Kihn
Korreferent: Professor Dr. med. Fritz Flügel

Tag der mündlichen Prüfung: 6. November 1959

*Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0173

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Die heutige Situation der Epilepsitherapie	1
2. Theorien und Untersuchungsergebnisse zur Ätiologie und Pathogenese des epileptischen Anfalls	3
3. Zwei ältere Formen der Epilepsitherapie: Ketogene Diät - Boraxtherapie	11
4. Die Kombinationsbehandlung der Epilepsie nach B. Kihn	15
a. Zusammensetzung	15
b. Pharmakologische Wirkungen des Antiepilepticum nach B. Kihn	15
c. Indikation, Dosierung, medikamentöse Einstellung	19
d. Nebenwirkungen des Antiepilepticum nach B. Kihn und der meisten heute gebräuchlichen Antiepileptica	22
1) Antiepilepticum nach B. Kihn	22
2) Hydantoinkörper	24
3) Mylepsin (Mysoline)	25
4) Carbamide (Phenurone)	25
5) Oxazolidine	26
5. Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse an 1200 Epileptikern	26
a. Geschlechtsverteilung	28
b. Auslösende Ursachen, Genese der Anfallsleiden	28
c. Die Bedeutung der Schwangerschaft, Menstruation und Menarche für das Anfallsgeschehen	31
d. Anfallsformen, unter bes. Berücksichtigung der Pykmolesien	33
e. Das Erkrankungsalter	36
f. Behandlungsergebnisse	39
g. Medikamentöse Einstellung der 1200 Epilepsie-Patienten	46
h. Einfluß der Krankheitsdauer auf den Therapieerfolg. Zusammenfassung	48
i. Anhang: Operative Behandlung der symptomatischen Epilepsie	52

	Seite
6. Epilepsie und unspezifische Reizkörpertherapie. Verschiedene Reizkörpertherapien und damit erzielte Ergebnisse	56
a. Die Therapie der Epilepsie mit Lyssavaccine	58
1) Geschichtliche Entwicklung und Erfahrungen mit der Vaccinetherapie	58
2) Injektionsmodus, Behandlungsergebnisse bei 200 geimpften Epileptikern	60
3) Nebenwirkungen der Tollwutimpfung	68
7. Zusammenfassung	73
Literaturverzeichnis	75

1. Die heutige Situation der Epilepsitherapie

Die Behandlung der Epilepsie hat immer wieder die Forscher auf den Plan gerufen, da die Epilepsie nach dem Diabetes mellitus wohl eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt darstellt. Nicht weniger als 0,5 - 1 % der Gesamtbevölkerung sind mit diesem Leiden behaftet, in der Bundesrepublik allein gibt es nach vorsichtigen Schätzungen mindestens 300 000 Epileptiker.

Erfreulicherweise hat die Therapie der Epilepsie in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte erzielt, so daß die düstere Prognose dieser Erkrankung erheblich aufgehellt wurde. Seit Merrit und Putnam im Jahre 1938 die günstigen Ergebnisse, die sie bei der Suche nach krampfhemmenden Substanzen in Tierexperimenten mit Hydantoinen erzielten, veröffentlicht hatten, verbreitete sich diese neue Möglichkeit der Unterdrückung von Krampfanfällen schnell um die ganze Welt. Leider aber zeigte sich bald, daß der Enthusiasmus und der Optimismus, mit dem sich viele Therapeuten auf die Hydantoine stürzten, nicht ganz gerechtfertigt war. Nach Überblick über die Behandlungsergebnisse mit diesem Mittel muß man heute sagen, daß mit den Hydantoinen nicht mehr als die Hälfte aller Epilepsien wesentlich zu bessern sind. Diese Tatsache war es auch, daß bald eine große Anzahl von Kombinationspräparaten im Handel erschien, die Luminal oder ein anderes Barbitursäurederivat mit einem Hydantoin in Verbindung enthielten. Mit diesen Mitteln suchte man nun die Epilepsie zu heilen, doch auch diesem Unterfangen war kein größerer Erfolg beschieden, da Kombinationen von Luminal und Hydantoinen in einem starren Verhältnis in sehr vielen Fällen versagen. Janz und

J u n g lehnen solche starren Kombinationspräparate ab. Sie dienen zwar der Bequemlichkeit des Therapeuten und vor allem der pharmazeutischen Industrie, aber leider am wenigsten dem Patienten. Solche Unternehmungen, die Epilepsie zu heilen bzw. die Anfälle zu unterdrücken, lassen viele in den letzten Jahrzehnten erzielte Fortschritte in der Erforschung der Genese des epileptischen Anfalls außer acht und berauben sich selbst der therapeutisch viel weitergehenden Möglichkeiten, die sich aus diesen Untersuchungsergebnissen ableiten lassen.

Man verlangt heute von einer Therapie, daß sie kausal wirke. Bei der Epilepsie bestehen längst Ansätze zu einer kausalen medikamentösen Behandlung, selbst den Barbituraten und dem Hydantoin werden von manchen Autoren ursächliche Wirkungen zugeschrieben. Wir haben aber neben diesen Mitteln Therapiemethoden zur Bekämpfung des Krampfgeschehens, die die Reihe von wertvollen Theorien und Untersuchungsergebnisse zur Pathogenese des Anfalls einbeziehen und damit dem Kernproblem einen Schritt näher kommen.

2. Theorien und Untersuchungsergebnisse zur Ätiologie und Pathogenese des epileptischen Anfalls

Die bisherigen Stoffwechseluntersuchungen bei Epileptikern deckten vor allem Störungen im Wasser- und Mineralhaushalt auf. Wegweisend waren auf diesem Forschungsgebiet die Untersuchungen Mc. Q u a r r i e 's, der feststellte, daß die Ätiologie der epileptischen Anfälle im wesentlichen in einer Störung der Wasserbalance begründet zu sein scheint, die möglicherweise das Zentralnervensystem in besonderem Ausmaße betrifft. Als Beweis für diese Theorie kann auch der von ihm geschaffene Hypophysin-Wasserstoß-Versuch gewertet werden, mit dem man fast regelmäßig bei Epileptikern einen Anfall auslösen kann. Diese Methode gilt heute allerdings als überholt (S e l b a c h), da mit dieser exzessiven Wasseranreicherung im Körper des Epileptikers auch einmal lebensbedrohliche Zustände auftreten können. Die Wirkung dieses Versuchs besteht ja bekanntlich darin, daß durch Gabe von Hypophysin (Adiuretin) die Diurese gehemmt wird, wodurch die gleichzeitig mit dem Hypophysenhinterlappenhormon verabreichte Wassermenge (bis zu 3 Liter) im Körper gespeichert wird und so zwangsläufig ein generalisierter Hydrops entsteht, der nun zum anfallsauslösenden Moment wird. Die Untersuchungen von J o c h h e i m beweisen ebenfalls, daß durch Flüssigkeitsspeicherung die Anfallsbereitschaft erhöht wird. Er stellte fest, daß bei disponierten Personen der hohe Flüssigkeitsgehalt der Nahrung während des letzten Krieges sich in erhöhter Wasserretinierung und als Folge davon in einer Erniedrigung der Krampfschwelle auswirkte.

In vielen weiteren Untersuchungen konnten die Feststellungen und Behauptungen Mc. Q u a r r i e 's bestätigt werden.

Nach F r i s c h soll in den Tagen vor den Anfällen der Albumin-Globulinquotient auf 3,0 ansteigen (Normalwert 1,6 - 2,0). Durch diese Albuminvermehrung bei normalem Globulin soll das Wasser gebunden und somit der Ausscheidung durch die Niere entzogen werden.

F r i s c h erblickt darin einen aktiven kolloidchemischen Vorgang, während Mc. Q u a r r i e von einem passiven Vorgang der generalisierten Wasserspeicherung sprach. G r o s s e verweist auf die Stickstoffretention beim Epileptiker, auf die Verschiebung des Albumin-Globulinquotienten sowie auf die positive Takata-Ara-Reaktion hin. Eine Reihe weiterer Autoren bestätigte die iktogene Bedeutung der Wasserretinierung, so E n g e l , C l e m m e s e n , J a n s e n , T e g e l b j o e r g , W u t h und L e n n o x . Die beiden letztgenannten Autoren führten aber noch andere Veränderungen als anfallsauslösende Teilfaktoren an. So stellten sie die lokale Hypoxie von Gehirnzellen in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen. Auch T ö n n i s hält eine Zirkulationsstörung mit nachfolgender Hypoxie im Bereiche von Gehirnarben bei der traumatischen Epilepsie für anfallsauslösend.

Bei den Arbeiten von L e n n o x und W u t h fällt besonders ins Auge, daß bei der Betrachtung der Pathogenese des epileptischen Anfalls den Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts große Bedeutung beigemessen wird. Alkalose soll demnach anfallauslösend wirken, während umgekehrt der Acidose eine anfallshemmende Funktion zukommt. Beobachtungen von B i g w o o d und V o l l m e r zeigten, daß vor dem epileptischen Anfall eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts zur alkalotischen Seite vorliegt. Als Beweis für die anfallsauslösende Wirkung der Alkalose kann der sog. Hyperventilationsversuch angeführt werden, mit dem man bekanntlich besonders bei Kindern Anfälle provozieren kann. Durch

Die verstärkte Abatmung von CO_2 kommt es zu einem Mangel an sauren Substanzen im Blut und somit zu einem Überwiegen der Alkali-Substanzen, was dann eben die Voraussetzungen für die Entstehung eines Anfalls begünstigt. Gleichzeitig mit der Alkalose entsteht, wie H a l d a n e zeigen konnte, eine Anoxämie, da die Dissoziationsfähigkeit des Oxyhämoglobins herabgesetzt wird. Es bestehen also auch hier komplexe Vorgänge.

Mit der Theorie des gestörten Wasserstoffwechsels und dem Einfluß des Säure-Basenhaushaltes auf das Anfallsgeschehen lassen sich auch einige andere Beobachtungen erklären. Es ist unbestreitbar, daß Epileptiker oft in Abhängigkeit vom Wetter Anfälle bekommen (B i r k m a y e r). Kaltfronten sowie besonders Okklusionen (Zusammenstoß von Warm- und Kaltluftfronten) bewirken eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zur alkalotischen Seite, eine Veränderung, die beim Epileptiker, der an und für sich ein sehr labiles Stoffwechselgeschehen besitzt, einen Anfall oder sonstige Störungen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Konzentrationsschwäche bedingen kann. Umgekehrt verschiebt sich bei Föhn das Säure-Basen-Gleichgewicht zur acidotischen Seite (C u r r y , D e R u d d e r). Auf diese Weise sind auch die Schmerzen in alten Narben zu erklären, unter denen viele Menschen bei Wetterumsturz zu leiden haben. Durch den Witterungsumsturz und die dadurch ausgelösten Verschiebungen im Säure-Basen-Gleichgewicht kommt es zu einer Alteration im Quellungs Zustand der betreffenden Narbe und somit zu einer Irritation von sensiblen Nervenfasern, was die Patienten dann als Schmerzen registrieren.

Anfallauslösendes Moment stellen auch hormonale Einflüsse dar. Menstruation, Menarche und Schwangerschaft sind Ereignisse, die im sowieso labileren Stoffwechselhaushalt des Epileptikers zu weiteren Veränderungen im Säure-

Basen-Gleichgewicht Anlaß geben und zur Katastrophe, dem epileptischen Krampfanfall führen können. In nicht wenigen Fällen tritt der erste Krampfanfall im Zusammenhang mit einer derartigen hormonalen Umstellung auf. Viele Autoren haben bereits auf diese Tatsachen aufmerksam gemacht, u.a. T o u l o u s e - M a r c h a n d , G r u h l e , A l m q v i s t . Unsere eigenen Erfahrungen sind in späteren Kapiteln aufgezeichnet.

Die anfallauslösende Wirkung läßt sich auch hier wieder in einen engen Zusammenhang mit dem Wasserhaushalt und dem Säure-Basen-Gleichgewicht bringen. In der Schwangerschaft kommt es zu einer Retinierung von Wasser. Es hat den Anschein, daß diese zunehmende Retinierung von Flüssigkeit mit zunehmendem Gehalt an Hypophysenhinterlappenhormon parallel geht. Der gleiche Befund ließ sich bei der Menstruation erheben, während im Intermenstruum keine Erhöhung des adiuretischen Hormons nachweisbar ist (S c h w e i t z e r). H o f f fand praemenstruell eine Verschiebung des pH-Wertes nach der acidotischen Seite, kurz nach der Menstruation neigten die Werte mehr zur alkalotischen Richtung. Eine anfallshemmende Wirkung scheint des öfteren die Menopause zu haben, wo ja die hormonalen Einflüsse nur noch geringfügig sind.

Die Tatsache, daß eine kochsalzfreie Kost die Anfallshäufigkeit vermindert, stellt einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der Theorie von der Störung im Wasserhaushalt des Epileptikers dar. Bei uns hat sich zwar die streng kochsalzarme Diät in der Behandlung von Herz- und Kreislaufkrankheiten allgemein eingeführt, aber daß die gleiche Diät auch bei der Epilepsitherapie eine wertvolle Unterstützung der medikamentösen Behandlung bedeutet, wissen viel zu wenige.

Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß manche Auto-

ren die Wasserretinierung als anfallsauslösend ablehnen. So fand We i n l a n d , daß im anfallsfreien Intervall grundsätzlich kein Unterschied zwischen Epileptikern und Nichtepileptikern besteht, weiterhin, daß sich Anfälle verschiedenartig auf den Ausscheidungsvorgang auswirken können und er folgert daraus, daß die Wasserretinierung für die direkte Anfallsentstehung ausgeschlossen werden kann, zumal die Anfälle (nächtlich) in der Phase der überschießenden Diurese auftreten. Dieser Gegenstimme stehen jedoch die langjährigen Beobachtungen und Erfahrungen kritischer Epilepsieforscher und -therapeuten gegenüber, die eindeutig die iktogene Wirkung der Wasserretinierung feststellen konnten.

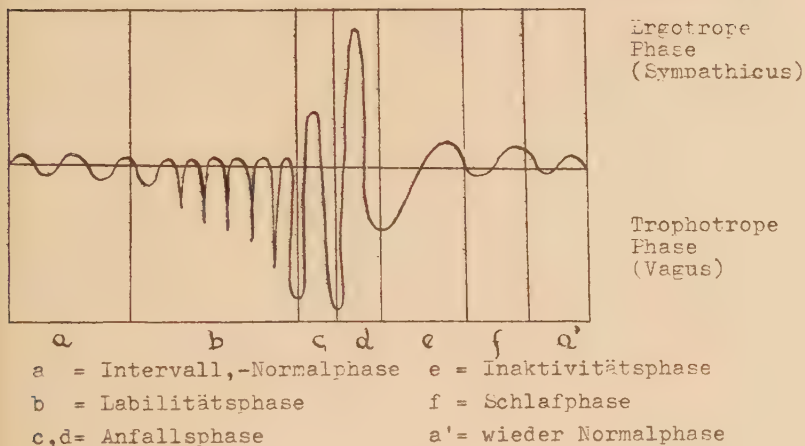
Weitere Faktoren, die als anfallauslösendes Moment angesprochen werden können, sind der Blutdruck und nicht zuletzt seelische Erregungen. G i o r d a n o fand unter den Epileptikern einen hohen Prozentsatz von Hypotonikern, ebenso S c h a c h t e r und K i h n . Besonders hoch ist der Hundertsatz bei den Absence-Patienten. Hier findet man in Schellong'schen Versuch hypotone und hypodynamische Reaktionen. Systolische Blutdruckwerte von 80 - 90 mm Hg sind keine Seltenheit. Früher wurde eine äußere Beeinflussung des Anfallsgeschehens weitgehend geleugnet. Noch heute kann man in Lehrbüchern der Neurologie und Psychiatrie in differentialdiagnostischen Tabellen zwischen Epilepsie und Hysterie diese Meinung vertreten finden, doch langsam erkennen immer mehr Autoren die Bedeutung der exogenen Faktoren, wie seelische Erregung, Übermüdung, zu langes Aufbleiben, Überarbeitung usw. für die Auslösung von Anfällen an (S e l b a c h , J a n z , K i h n). K i h n ist der Ansicht, daß, wenn man früher von Hysteroepilepsie gesprochen habe, heute beinahe jeder Fall als Hysteroepilepsie bezeichnet werden müsse, da kaum bei einem Patienten die seelischen Einflüsse auf das Anfallsgeschehen zu leugnen sind. Auch zwischen seelischer

Erregung und Wasserretention besteht ein Zusammenhang. S c h w e i t z e r erwähnt dies und weist darauf hin, daß B e c h t e r e w schon im Jahre 1905 die Beobachtung gemacht hat, daß starke seelische Erregungen eine stundenlang andauernde Anurie nach sich ziehen können.

S e l b a c h hat in jüngster Zeit viele dieser Beobachtungen und Theorien auf einen Nenner gebracht und in eleganter Weise zu einer neuartigen Betrachtungsweise der Pathogenese des epileptischen Anfalls zusammengefaßt, womit er fast alle oben erwähnten Einzelbefunde erklären kann. Er untersucht die Entstehung des epileptischen Anfalls vom Standpunkt des Regelkreisprinzips. Der Regler-Mechanismus stellt ein System dar, das dazu fähig ist, lebenswichtige Funktionsgrößen auf einem nahezu konstanten Wert zu halten und jede Abweichung von der Norm durch Rückmeldung an die Zentrale, die entsprechende Gegenmaßnahmen auslöst, sofort wieder auszugleichen. Bei krankhaften Störungen eines solchen Regelsystems, wie sie also bei der Epilepsie nach S e l b a c h vorliegen, kommt es zu einer nachhinkenden Regelung, wobei einzelne Funktionsgrößen derartige Abweichungen erfahren können, daß unter gewissen Voraussetzungen ein plötzlicher überkompensatorischer Rückschlag die Normallage wiederherstellt, dieser Rückschlag ist beim Krankheitsbild der Epilepsie der tonisch-klonische Krampfanfall, der aber nur dann zu einem Ausgleich führt, wenn er voll entwickelt mit Apnoe und t o n i s c h e m Krampf verläuft. S e l b a c h hat dies auch in einem Diagramm dargestellt (siehe Abb. 1).

Abbildung 1.

Diagramm nach H. Selbach. Hdbch. d. Inn. Medizin 1953



Vor dem epileptischen Krampfanfall kommt es zu einem immer stärker werdenden Überwiegen des Vagotonus (trophotrope Wirkung) Im Wettstreit mit dem Sympathicotonus (ergotrope Wirkung). Dann erfolgt der Zusammenbruch des einen der beiden. Es kommt zu einem überkompensatorischen Ausschlag nach der Seite der Ergotropie mit langsamem Ausschwingen. Für diesen Vorgang ist, wie bereits erwähnt, beim Anfall die tonische Phase unbedingt notwendig. Während vor dem Anfall das Säure-Basen-Gleichgewicht nach der alkalotischen Seite verschoben war, kommt es nach dem Anfall zu einer excessiven Acidose, so kann der vorher bis auf 7.5 angestiegene pH-Wert nach dem Anfall auf pH 6,9 abfallen, Werte, bei denen man früher menschliches Leben für ausgeschlossen hielt. Es erfolgt dann ein langsamer Ausgleich. In der postparoxysmalen Phase herrscht Ruhe im Zentralnervensystem. Intervallär treten dann wieder die für Epilepsie typischen Stoffwechsel-tendenzen in den Vordergrund: Neigung zu Hypoglykämie, CO_2 -Verarmung, verminderter Sauerstoffdruck im Gewebe, niedrige Werte von ATP, Kreatin-Phosphorsäure und Hexaphosphat, kurzum eine allgemeine Stoffwechselträgtheit und

Grundumsatzverminderung, die sich nach S e l b a c h mit der psychischen Verlangsamung und dem Haft-Syndrom als Wesensänderung korrelieren läßt. Nach S e l b a c h ist also die Epilepsie bedingt durch eine abnorme Labilität des autonomen Nervensystems, dessen Gleichgewicht nicht wie normal rechtzeitig harmonisch ausreguliert wird, sondern eben nur durch Krampfanfälle wieder zur Norm gebracht werden kann, der Regelkreis Hirnrinde - Hirnstamm ist gestört. S e l b a c h fordert daher als Therapie der Zukunft "Stammhirnstabilisatoren".

3. Zwei ältere Formen der Epilepsiebehandlung

Ketogene Diät --- Boraxtherapie

Schon lange Zeit sind zwei Therapieverfahren der Epilepsie bekannt, die im wesentlichen die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes nach der acidotischen Seite (Ketogene Diät) und die Beeinflussung des Wasserhaushaltes (Boraxtherapie) als wirksames Prinzip enthalten.

Der Amerikaner W i l l i e r hat die Ketogene Diät angegeben. P e t e r m a n n berichtete als erster über sehr gute Erfolge bei der Behandlung der Epilepsie mit dieser Methode. Die Autoren gingen dabei folgendermaßen vor: die Kohlehydrate wurden langsam entzogen, erst 50 g KH pro/die, dann nur noch 40, 20 g/die, die Fettgabe wird gleichzeitig zunehmend erhöht von 70 auf 90 - 100 g Fett/die, dann Übergang auf eine Diät mit nur 10 - 15 g KH/die, 1 Gramm Eiweiß je kg Körpergewicht und der Rest des Kalorienbedarfs wird mit Fett gedeckt. Der Effekt, die Ketosis, läßt sich durch Untersuchung des Urins auf Azetessigsäure und Azeton feststellen. Die amerikanischen Autoren sind der Ansicht, daß diese Diät 18 - 24 Monate hindurch, ohne Gesundheitsschäden befürchten zu müssen, gegeben werden kann. Besonderes Indikationsgebiet seien kindliche Epilepsien. P e t e r m a n n hatte bei 37 geistig degenerativen Epilepsien überraschende Erfolge zu verzeichnen: 19 Patienten wurden anfallsfrei, 12 gebessert, 5 gering gebessert und nur 3 zeigten keinerlei Beeinflussung des Anfallgeschehens durch die ketogene Diät. Weiterhin stellte er als wesentliche Wirkung der Diätbehandlung fest, daß die Patienten in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung besonders gute Fortschritte machten. K e i t h teilte im Jahre 1947 die Resultate mit, die mit ketogener Diät seit 1921 an der Mayo-Klinik in Rochester erzielt wurden. Bei 190 Epilepsien verschiedener Genese wurden 35,3 % anfallsfrei für längere Zeit. Berücksich-

tigte er nur die genuinen Epilepsien, so zeigte sich das erstaunliche Ergebnis, daß 53 % anfallsfrei wurden, 35 % waren "gut" geworden, d.h. sie waren 4 - 22 Jahre anfallsfrei. Besonders effektiv soll die Therapie mit ketogener Diät bei Kindern sein, weniger wirkungsvoll, aber nicht unwirksam bei Erwachsenen.

Der genaue Wirkungsmechanismus der ketogenen Diät wird noch heute diskutiert. Völlige Klarheit konnte noch nicht geschaffen werden. Einige Autoren halten einen gewissen Azetonspiegel im Blut für entscheidend (C l e m m e s e n), andere wieder halten den Eingriff in den Wasserhaushalt (vermehrte Wasserausscheidung) für das wirksame Prinzip. V o l l m e r übernahm die Therapie mit ketogener Diät aus Amerika, fand sie wirksam, stellte aber gleichzeitig fest, daß eine chlorarme Diät ebenfalls eine Besserung des Anfallsleidens, manchmal Anfallsfreiheit erreichen läßt. Daraus entwickelte sich die kochsalzfreie Diät. Bei dieser Diät ist aber wahrscheinlich der entscheidende Faktor nicht der Entzug des Chlors, sondern des Natriums.

An zweiter Stelle möchte ich eine sehr bedeutende Epilepsitherapiemethode, die mit Borax, anführen. Bereits im Mittelalter wurde Borax als bei Epilepsie wirksam erkannt und zur Behandlung verwendet (S c h w e i t z e r). B i s w a n g e r bereitete im Jahre 1846 der Boraxtherapie durch eine Veröffentlichung ein jähes Ende, in der er behauptete, Borax und Bor verdienten es nicht mehr im Arzneimittelschatz eine Rolle zu spielen. Doch bereits im Jahre 1876 berichtete G o w e r s über sehr gute Erfolge mit Bor bei Epilepsie, besonders bei bromresistenten Fällen. Viele andere Autoren waren in der Lage über ähnlich günstige Wirkungen des Bor zu berichten, D i j o u d und M a i r e t z.B. behandelten 55 Epileptiker, von denen 40 gebessert wurden. Der günstige Einfluß auf den psychischen Zustand der Patienten wird besonders hervorgehoben.

Erwähnenswert ist eine Arbeit von B o v e t , der die Wirkung des Borax gegen die Epilepsie sogar als spezifisch betrachtet, da er bei einigen Patienten eine schlagartige Wirkung feststellte. Neuerdings möchte H e y d t eine Boraxtherapie kombiniert mit kochsalzfreier Kost als kausale Epilepsiebehandlung ansprechen. Die Boraxtherapie ist heute immerhin so weit verbreitet, daß 3 in Deutschland erhältliche Antiepileptica Borax enthalten (Glyboral, Ticodolor 1, 2, 3 und Antiepilepticum n. B. Kihn).

Worin besteht nun die Wirkung des Borax? Es besitzt einen stark diuretischen Effekt mit leicht kochektisierenden Einschlag, ferner unterstützt es eine acidotische Stoffwechsellage und greift so in den Wasserhaushalt ein.

M a n n h e n k e stellte her aus, daß "gerade auf der entuellenden Borwirkung als Antagonist des Kochsalzes und der diätetischen Anreicherung von Mg-, Mn-, Fe-, Si- und Phosphationen im Sinne der Schaffung einer acidotischen Stoffwechsellage die klinischen Erfolge beruhen". Gleichzeitig mit diesen Vorgängen steigt der Calciumspiegel im Blut an. Aber nicht nur auf diese mehr oder wenig theoretischen Grundlagen stützt sich die Zahl der Boraxtherapeuten. C. M a i e r konnte im Jahre 1935 in einer sehr ausführlichen experimentellen Arbeit über Borax- und Bor-medikation bei Epilepsie mitteilen, daß bei seinen Versuchstieren Borgaben gegenüber den Krampfgiften Pikrotoxin und β -Tetrahydronaphtylamin-HCl einwandfrei eine erhöhte Resistenz zur Folge hatten, wobei erwähnenswert erscheint, daß das mehr sympathisch orientierte β -Tetrahydronaphtylamin weniger stark beeinflußt wurde, als das parasympathisch wirkende Pikrotoxin. Weiterhin ist beachtenswert, daß er mit der Bor-medikation Adrenalininjektionen in ihrer blutdrucksteigernden Wirkung abschwächen konnte. C. M a i e r räumt daher ein, daß man mit der Bor-medikation vielleicht der epileptischen Vasokonstriktion entgegenwirken könne. Aufgrund seiner Versuche hält er Borax-Weinstein (tartarus

boraxatus) für das beste und ungefährlichste Borpräparat. Nach diesen Ausführungen wird man zugeben müssen, daß die Boraxtherapie der Epilepsie zumindesten einige Ansätze zeigt, um als kausale Therapie zu gelten.

4. Die Kombinationsbehandlung der Epilepsie nach B. Kihn

a. B. K i h n gab vor rund 10 Jahren eine Kombinationsbehandlung der Epilepsie an, die die bisherigen Erkenntnisse über die Pathogenese des epileptischen Anfalls weitgehend berücksichtigt und einige bei Epilepsie erfolgreiche Mittel, die bei uns in Deutschland leider zu wenig Verwendung finden, miteinbezieht, die Diät und den Borax.

Er schlug vor, den Epileptikern eine leicht säuernde, fett- und eiweißreiche, kohlenhydratarme, kochsalzfreie Diät zu verabreichen bei gleichzeitiger Beschränkung der täglichen Flüssigkeitsmenge einschließlich des in den Speisen enthaltenen Wassers auf max. 1 Liter. Alkohol- und Nikotingenus wurde streng untersagt. Als Medikament empfahl er ein Kombinationspräparat (Mispulver) folgender Zusammensetzung:

- Acidum phenylacetylbarbituricum (Luminal) - 0,050 g
- + Aminophenazon
- + Coffein
- + p-Oxyphenylmethylaninoethanol tartaricum
- + Calcium lacticum
- + Natrium tetraboricum (Borax).

Mit diesem Kombinationspräparat wurden inzwischen weit über 1000 Epileptiker klinisch und ebenso viele ambulant behandelt, so daß sich inzwischen die Notwendigkeit einer Konfektionierung ergab. Das Präparat ist unter dem Namen "Antiepilepticum nach Prof. Kihn" im Handel, Hersteller: Schwarzhaupt AG, Köln / Rhein.

b. Pharmakologische Wirkungen des Antiepilepticum

nach B. Kihn

Durch Kombination der verschiedenen Einzelsubstanzen wird das epileptische Krampfgeschehen an mehreren Orten beeinflusst.

Seitdem das Luminal im Jahre 1912 von dem Psychiater Hauptmann als Krampfhemmendes Mittel erkannt wurde, hat es bis heute seine führende Stellung in der Epilepsitherapie halten können, obwohl manche Autoren Luminal bei der Epilepsie sogar für kontraindiziert halten, da es den geistigen Verfall und die Wesensänderung der Anfallskranken beschleunigt (Stauder). Auch Kihn ist der Ansicht, daß Luminal, allein gegeben, nicht zu verantworten ist. Tatsache ist, daß bei der früher üblich gewesenen Dosis von nicht viel weniger als einem halben Gramm Luminal täglich, die Epileptiker sich in einem dauernden Halbschlaf befanden, ässig, interesselos dahinvegetierten und so natürlich die zum Teil vorhandene epileptische Wesensänderung erheblich verstärkt wurde. Die ganze Klebrigkeit, das Haften, die Verlangsamung aller Denkvorgänge und Handlungen, das waren (und sind es zum Teil noch heute) zum Großteil therapeutische Effekte. Trotzdem muß man sagen, daß bis heute nichts Besseres und vor allem kein Mittel mit einem derartigen Wirkungsspektrum wie Luminal es besitzt, bekannt ist. Jung hält auch heute noch Luminal für das Epilepsiemittel. Auch Kihn ist der Meinung, daß Luminal zu den besten Antiepileptics gehört, wenn man es mit anderen Substanzen kombiniert. Dies ist möglich durch Zusatz von Pyramidon einerseits, zum anderen aber auch mit Hilfe von Coffein. Coffein erhöht die Permeabilität der Blutliquorschranke und erleichtert somit die Einwirkungsfähigkeit des Luminal auf das ZNS (Dreyer) und läßt somit eine Verringerung der Luminaldosis zu. Das Pyramidon beseitigt einen großen Teil der schlafmachenden Wirkung des Luminal (Eichholtz). Daneben hat Pyramidon einen weiteren bei der Epilepsitherapie nicht unerwünschten Effekt, es führt zu einer Verminderung des Durstgefühls (Reinwein). Die gleiche Wirkung kommt allerdings auch dem Luminal zu (Reinwein).

Coffein wirkt unter anderem auf die Durchblutung. Es besitzt den Vorteil der raschen Resorption, bereits nach 15 Minuten ist der Höhepunkt der Wirkung erreicht. Dagegen wird es ziemlich langsam abgebaut, so daß die psychische Beeinflussung des Coffein etwa 5 - 6 Stunden anhält (E i c h h o l t z). Die Gefäße werden durch zentrale Erregung des Vasomotorenzentrums vor allem im Bereich der Baucheingeweide verengt, auf der anderen Seite läßt Coffein die Vasokonstriktoren bestimmter Gefäßgebiete, was eine Gefäßerweiterung und Mehrdurchblutung zur Folge hat, so im Bereich der Coronar-, Gehirn-, Nieren-, Muskel- und vor allem auch der Hautgefäße. Letzteres ist bei der Epilepsitherapie besonders erwünscht, da bei vielen Epileptikern auch periphere Durchblutungsstörungen vorliegen und bei den pathogenetischen Vorgängen der Epilepsie diese Tatsache eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Nicht gering ist die Anzahl der Epileptiker, die über kalte Hände und Füße klagen und die besonders während der kalten Jahreszeit eine zyanotische Verfärbung der Ohren oder eine Cutis marmorata erkennen lassen. K i h n sah bei kapillarmikroskopischen Untersuchungen eine starke Füllung der nervösen Anteile nach den Kapillaren, eine Neigung zu spastischer Verschmälerung der Arteriolen, also ein Nebeneinander von arterieller Mangel durchblutung und venöser Stase. Zu diesen Störungen des Kreislaufs kommen nicht selten Störungen der Blutdruckregulation und des orthostatischen Gleichgewichtes. Diese Betrachtungen spielen nach K i h n bei der Entstehung von Absencen wahrscheinlich eine Rolle, allerdings entzieht sich bis heute unserer Kenntnis, welcher genaue Weg dabei zu verfolgen ist. Als Ausdruck der Hypotonie findet sich häufig ein positiver Schellong'scher Versuch im Sinne einer hypodynamischen Reaktion. Dieser Zustand wird teilweise unterstützt durch das Luminol, das in manchen Fällen eine weitere Senkung des Blutdruckes bewirkt, zum Teil auch durch die Kochsalzfreie Diät. Diesem Zustand wird versucht durch Zugabe eines

Kreislaufmittels entgegenzutreten, nämlich p-oxyphenyl-methylaminoäthanol (Sympatol). Dieses Oxyphenylderivat mit sympatiomimetischer Wirkung ist auch bei oraler Zufuhr wirksam. Es steigert den Blutdruck, beseitigt die venöse Stase, sorgt für bessere Herzmuskel- und Gehirndurchblutung und wirkt so den epileptischen Dysregulationen in einem gewissen Anteil entgegen.

Die Wirkungen des Pyramidon als Bestandteil des Antiepilepticum nach B. K i h n haben wir bereits kurz umrissen. Es erwies sich in der Praxis besonders bei Absencen wirksam (K i h n). Der Effekt des Pyramidon dürfte im wesentlichen auf einer Abdichtung der Zellmembranen und Kapillaren beruhen, was den Übertritt von Wasser ins Gewebe unterbindet. Die Wirkung auf das Diencephalon ist bis heute noch wenig durchsichtig. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Veröffentlichung über eine neuartige Provokationsmethode epileptischer Anfälle (petit mal) durch intravenöse Injektion von Aneuxol, einem dem Pyramidon chemisch sehr nahestehenden Pharmakon (C h r i s t i a n und H a l l e n).

Die Wirkung des Natriumtetraborat (Borax), das ebenfalls in dem Mischpulver enthalten ist, habe ich bereits an anderer Stelle ausführlicher besprochen, möchte hier aber nochmals den starken diuretischen Effekt hervorheben.

Als letzte Substanz enthält das "Antiepilepticum Kihn" Calcium lacticum, welches nicht etwa als reines Geschmacks-
corrigens dient, sondern ebenfalls antikonvulsive Fähigkeiten besitzt. Es bewirkt ebenfalls eine Abdichtung der Zellmembranen und Kapillaren, somit eine Beeinflussung des Wasserstoffwechsels im Sinne einer Dehydratation.

F r i b r a m verwandte Calcium lacticum z.B. als einziges Medikament bei Epilepsie und sah davon gute Ergebnisse.

Über die günstigen Einflüsse der Diätmaßnahmen auf das epileptische Krampfgeschehen haben wir bereits an früheren Stellen das Notwendige ausgedrückt.

3. Indikation, Dosierung, medikamentöse Einstellung

Indikation. Im Hinblick auf die in späteren Kapiteln beschriebenen Erfahrungen mit dem Antiepilepticum nach B. Kihn lassen sich folgende Indikationen für eine Therapie mit diesem Mittel aufstellen.

- 1) Das Antiepilepticum nach B. K i h n kann sowohl bei symptomatischer als auch bei idiopathischer Epilepsie angewendet werden. Da aber nicht alle Anfallstypen gleich gut auf das Mittel ansprechen, spielt die Art der Anfälle eine wesentliche Rolle. Danach sind für eine Therapie mit dem "Antiepilepticum Kihn" besonders geeignet:

generalisierte und auch fokale tonisch-klonische Krämpfe (Grands maux und Jackson-Anfälle). Etwas weniger erfolgreich ist das Mittel bei gleichzeitig auftretenden Absencen (siehe dazu auch Tabelle 7), günstige Wirkungen dagegen sind bei reinen Absencenepilepsien zu verzeichnen. Am wenigsten geeignet erscheint "Antiepilepticum Kihn" zur Therapie der psychomotorischen Anfälle (etwa 30 - 35 % anfallsfrei).

- 2) Traumatische Epilepsien
- 3) Besonders günstige Wirkungen zeigte das Mittel bei Altersepilepsien, die sich nur in grand mal äußern.
- 4) Epilepsien, bei denen Luminal allein eine ungünstige Wirkung auf Psyche und Bewußtsein zeigt und Fälle, die sehr lange Behandlungszeiten erfordern.
- 5) Epileptiker, die sich gegenüber einer Behandlung mit anderen antiepileptischen Pharmaka resistent verhalten

oder die gegen Hydantoine oder andere Substanzen überempfindlich sind, so daß ein Absetzen des betreffenden Mittels erforderlich wird.

Daraus ergibt sich, daß das Antiepilepticum nach B. Kihn sowohl primär zur Behandlung einer Epilepsie verwendet werden kann, als auch besonders dann, wenn gegen andere Antiepileptica Resistenz oder Überempfindlichkeit vorliegt, herangezogen werden kann.

Dosierung, medikamentöse Einstellung. Die Dosierung aller krampfstillenden Mittel muß individuell und unter konstanter ärztlicher Aufsicht erfolgen, am besten in einer Fachklinik. Die meisten Mißerfolge bei der Behandlung von Epileptikern gehen zurück auf inkonsequente, zu niedrig dosierte oder direkt als falsch zu bezeichnende Medikation, z.B. Hydantoine gegen Absenzen oder Oxazolidine gegen grand malx. Ebenso muß darauf hingewiesen werden, daß die häufige Anweisung, irgendein Mittel "bei Bedarf" einzunehmen, völlig sinnlos ist; bei Bedarf ist es dann meist schon zu spät. Auch die bequeme Methode, eines derjenigen Präparate anzuwenden, die Barbiturate und Hydantoinderivate in starrer Form kombiniert enthalten, wird heute von vielen Autoren, wie schon oben erwähnt, abgelehnt (J a n z , J a n z , K i h n , D r e y e r). In erster Linie sind dabei meist beide Mittel unterdosiert. Unterdosierung ist überhaupt einer der weitverbreitetsten Fehler. Zwei Tabletten irgendeines Antiepilepticums bedeuten so gut wie immer eine Unterdosierung (J a n z). Auf der anderen Seite sind natürlich Steigerungen der Dosis eines bestimmten Mittels auf 8, 9, 10 Tabletten - wir haben in unserem Patientenmaterial solche Fälle gesehen - undisputable Kuriositäten. Es entwickelt sich heute immer mehr die Ansicht, daß man nicht in allen Fällen um jeden Preis völlige Anfallsfreiheit erzielen will oder soll, sondern daß im Einzelfall versucht werden muß, diejenige Dosis eines Medikaments

herauszufinden, die bei maximaler Anfalladämpfung nur ein Minimum an Nebenerscheinungen aufkommen läßt (Stauder, Weinland). Dies gilt in besonderem Maße für die Absenzen.

Normalerweise beträgt die Einzeldosis von "Antiepilepticum nach B. Kihn" 1 - 1 1/2 Pulver, die Tagesdosis 3 - 4 Pulver bei Kombination mit entsprechender Diät (das bedeutet eine Luminaldosis von 0,17 - 0,23 g/die). Dabei richtet man sich vor allem nach der Tageszeit, zu der die Anfälle bevorzugt auftreten. Die meisten Epileptiker haben solche bestimmten Tages- oder Nachtzeiten, z.B. kurz nach dem Aufwachen oder Aufstehen, nach Mitternacht oder immer am Nachmittag. In solchen Fällen wird man die Hauptdosis natürlich zu der betreffenden Zeit geben, damit zur gewohnten Anfallsstunde der nächste Blutspiegel an antikonvulsiven Mitteln vorhanden ist und den Rest der Dosis auf den übrigen Tag verteilen. So ist es unerlässlich bei Aufwachepilepsien am Abend die halbe Tagesdosis auf einmal zu verabreichen, um auch nach 8 - 10stündigem Schlaf die nötige Blutkonzentration aufrecht erhalten zu können. Ist bei Patientinnen eine deutliche Abhängigkeit der Anfallshäufigkeit von der Menstruation nachweisbar, dann empfiehlt es sich, diesen Umstand bei der Aufstellung des Therapieplanes zu berücksichtigen. Beim Übergang von einem anderen Mittel auf das Antiepilepticum nach B. Kihn muß, wie immer beim Wechsel des Mittels, ein langsamer Austausch vorgenommen werden. Plötzliches Absetzen einer Medikation birgt die Gefahr des lebensbedrohlichen Status epilepticus in sich. Häufig kann man erleben, daß vom EEG-Labor die Bitte ausgesprochen wird, die Patienten nach dreibis viertägigem Aussetzen jeglicher Medikation zur Kontrollableitung zu schicken, da die bei dem ersten Elektroencephelogramm erzielten Befunde durch die Medikamenteneinwirkung verwischt wurden. Einer solchen Bitte kann ein verantwortungsvoller Arzt in den meisten Fällen nicht

nachkommen, denn jeder neue Anfall bahnt den nächsten. Ausnahmen bilden natürlich die Fälle, bei denen Tumorverdacht besteht, sei er auch noch so gering.

d. Nebenwirkungen des Antiepilepticum nach B. Kihn und
der meisten heute gebräuchlichen Antiepileptica

1) Antiepilepticum nach B. Kihn

Bei den 1200 klinisch behandelten Epileptikern zeigte das Antiepilepticum nach B. Kihn in etwa 11 % der Fälle Nebenwirkungen.

Im einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen gefunden:

- 4 Fälle mit scarlatiniformem oder morbilliformem Exanthem (Luminal- oder Pyramidoneffekt),
- 82 Fälle mit Senkung des Grundumsatzes, Senkung des Blutdrucks und teilweise hartnäckiger Obstipation (Luminaleffekt),
- 49 Fälle mit stärkerer Abmagerung (Boraxwirkung).

Dieser letztgenannte unerwünschte Effekt, die Abmagerung, beruht auf der leicht kachektisierenden Wirkung des Borax, dem allerdings unschwer beizukommen ist. Für derartige Fälle wurde das "Antiepilepticum sine Borax" geschaffen. Gewichtsverluste von 15, ja von 20 kg in einem Jahr bei stark aufgeschwemmten Patienten sind keine Seltenheit und oft sogar erwünscht. Vom Borax berichtet *b o v e t*, daß Verwirrtheitszustände, Haarausfall, Exantheme auftreten können, doch waren bei unserem Krankengut keine Störungen dieser Art aufgetreten.

Daneben sei noch erwähnt, daß ein kleiner Prozentsatz (unter 5 %) der Patienten in den ersten Tagen der Behandlung über Schwindelgefühl und Schläfrigkeit klagt. Diese Beschwerden schwinden jedoch in fast allen Fällen ohne Zutun innerhalb weniger Tage.

Von Interesse sind auch die Einflüsse des Antiepilepticum Kihn auf das Blutbild. Bei rund 300 Differenzialblutbildern und Leukozytenzählungen, die in den Monaten Mai 1958 bis September 1959 angefertigt wurden, zeigten sich nur geringe Abweichungen von der Norm. Leukozytenwerte unter 3000 wurden in keinem Fall beobachtet. Auch hatte die jahrelange Einnahme des Antiepilepticum Kihn keine eindeutigen Einflüsse auf das Blutbild (100 Fälle). In einigen Fällen waren zwar die Leukozytenwerte unter 4000, es zeigten sich aber keinerlei prozentuale Verschiebungen der Granulozyten zu den Lymphozyten, die pathologisch zu bezeichnen wären. Toxische Erscheinungen als Nebenwirkungen des Antiepilepticum Kihn wurden bisher nicht beobachtet, aus Gründen der Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit mußte das Mittel in keinem Fall abgesetzt werden.

Störungen von Seiten des Zentralnervensystems, wie Apathie, Antriebschwäche, Halluzinationen, delirante Zustandsbilder, Ataxie oder Nystagmus treten nur bei starker Überdosierung auf (über 6 Pulver täglich). Da bei Luminal und Pyramidon immer einmal Agranulozytosen auftreten können, empfiehlt es sich, doch ab und zu eine Leukozytenzählung durchzuführen, um eine eventuelle Komplikation dieser Art rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

Als Nebenerscheinungen, die Coffein bewirken kann, sind bekannt: Herzklopfen, leichter Tremor, Neigung zum Schwitzen, Ideenflucht, Untriebsamkeit. Diese Effekte treten beim Antiepilepticum nach B. Kihn kaum auf, da Coffein nur in geringer Dosis enthalten ist.

Anschließend möchte ich noch kurz auf die Nebenerscheinungen der heute am meisten gebräuchlichen Antiepileptica aufmerksam machen, da nur die genaue Kenntnis dieser Zu-

standsbilder den Arzt vor ernsteren Zwischenfällen schützen kann.

2) Hydantoinkörper

Man kann die durch Hydantoine verursachten Nebenwirkungen in zwei Gruppen einteilen:

1. Allergische Reaktionen

2. Toxische Schäden (B a m b e r g e r , M a t t h e s),

daneben könnte man noch als 3. Gesichtspunkt die Überdosierungserscheinungen aufführen.

Zu den allergischen Reaktionen kann man das Ansteigen der Eosinophilen im Blut, verschiedene Dermatitisen, Lymphknotenschwellungen, Stomatitiden, Zahnfleischproliferationen, allergische Meningitis und Enzephalitis, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Diarrhöen rechnen. Von den toxischen Erscheinungen sind vor allem die Einwirkungen auf das hämatopoetische System zu nennen. Agranulozytose, ja Panmyelophthase mit tödlichem Ausgang kann vorkommen (Dreyer, Meier, Klien u.a.). Das erste alarmierende Symptom stellt die Leukopenie dar (B a m b e r g e r , M a t t h e s). Absetzen des Mittels wird bei Absinken des Granulozytenwertes unter 1500 unerlässlich. Die in der Literatur verzeichneten Todesfälle sind meist nach monatelangen Hydantoeingaben ohne Blutbildkontrolle aufgetreten (B a m b e r g e r , M a t t h e s). Daher ist bei Hydantoeingabe eine laufende Blutbildkontrolle in 6 - 8 wöchigen Abstand unbedingt erforderlich. Als weitere Komplikationen sind Leberparenchymschädigungen zu erwähnen.

Hydantoine sollten nach Ansicht mancher Autoren nur bei strenger Indikationsstellung nach Versagen der Luminaltherapie und in Kombination mit Luminal verwendet werden. Dies soll die Gefahren herabmindern (K l i e n).

Allerdings muß das richtige Kombinationsverhältnis im Einzelfalle durch längeres Ausprobieren festgestellt werden. Überdosierungen zeigen Störungen wie Nystagnus, Ataxie, Doppelbilder und Tremor an. Insgesamt treten bei den Hydantoinen in etwa 20 - 30 % der behandelten Fälle Nebenerscheinungen auf (M a r s h u. M i l l e r , A r n o l d , U l r i c h , K ö l l e r , B a m b e r g e r u. M a t t h e s u.a.).

3) Mylepsin (Mysoline)

Mylepsin ist eine dem Luminal nahestehende Verbindung (2-desoxyluminal). Uns hat es sich bei sonst nicht beeinflussbaren psychomotorischen Anfällen bewährt, eine Erfahrung, die auch D r e y e r und J a n z mitgeteilt haben. Toxische Schäden wurden bisher nicht beschrieben. Dreyer weist auf psychische Veränderungen hin, die bei etwa 20 % der von ihm mit Mylepsin behandelten Epileptiker aufgetreten sind. B a m b e r g e r und M a t t h e s beobachteten bei 12 % (allerdings nur 42 behandelte Fälle) allergische Erscheinungen. Wir selbst konnten bei 44 Patienten, bei denen zusätzlich zum Antiepilepticum Kohn Mylepsin gegeben wurde, in 8 Fällen Nebenwirkungen feststellen: Sprachstörungen, Schwindel, Gangunsicherheit, Ataxie. Diese Erscheinungen traten bei einer Dosis von 3 - 4 Tabletten täglich auf.

4) Carbanide (Phenurone)

Phenurone (=Phenylacetvlharnstoff) ist nach den bisher veröffentlichten Berichten ein ziemlich gefährliches Mittel, das nur im äußersten Falle einmal angewendet werden sollte. Seine antiepileptische Wirkung scheint nach den Berichten amerikanischer Autoren nicht allzu stark zu sein (C a r t e r , S c i a r r a , M e r r i t , D a v i d s o n und L e n n o x), dagegen besteht eine hohe Toxizität. Nach B a m b e r g e r und M a t t h e s sind bei 1539 mit Phenurone behandelten Fällen 4

Todesfälle durch schwere akute Leberschädigungen und aplastische Anämie bekannt. Außerdem können gastrointestinale Störungen, Nierenschädigungen (Nephrosen) und psychische Alterationen vorkommen (17 %).

5) Oxazolidine

Die Oxazolidine (Tridione, Petidiol, Paradione und Dime-dion) sind spezifisch bei kleinen Anfällen wirksame Substanzen. Die Erfolgsquote beträgt etwa 40 - 50 % (R o b i n s o n , J a n z , E l l e b j e r g , L u n d und S a x e). Andere Autoren halten die Oxazolidine allein für insuffizient und nur in Kombination mit ketogener Diät für erfolgreich (68 % anfallsfrei, Klock und Lederboer). K i h n hält Tridione für keine wesentliche Bereicherung im Kampf gegen die kleinen Anfälle, da er nur kurzfristige Wirkungen sah und die Zahl der Nebenwirkungen eine Verabreichung dieser Mittel in der Ambulanz nicht zuläßt. Die Oxazolidine bergen von allen Antiepileptics anscheinend die größten Gefahren in sich. Immer wieder werden Todesfälle, auch bei rechtzeitiger Erkennung der Gefahr, berichtet (G a y l e , L y n c h , S c h e r e r ; K a p l a n , L e v y , S c h w a r t z). Tridione und die übrigen Oxazolidine sollten nur in der Klinik unter ständiger Blutbildkontrolle angewendet werden, um die Gefahren auf ein Minimum herabzusetzen. Nebenerscheinungen treten in etwa 40 % der behandelten Fälle auf, von denen allerdings der größere Teil harmloser Natur ist (M u s t a r d , A n d e r s o n und L i v i n g s t o n , B a m b e r g e r u. M a t t h e s). Es können auftreten: Juckreiz, Exanthem, Akne, Lymphknotenvergrößerungen, Fieber, Eosinophilie, Leukopenie, Agranulozytose, Pannymyelophthase, Nierenschädigung, Leberschädigung, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl und vor allem eine starke Photophobie. Diese Lichtscheu tritt nur bei

den Oxazolidinen auf. Sie besteht in einem starken Blendungsgefühl, das alle Gegenstände wie mit Schnee bedeckt erscheinen läßt (B a m b e r g e r , M a t t h e s). Dieses Phänomen ist bis heute nicht restlos geklärt. Weiterhin sei am Rande erwähnt, daß Oxazolidine bei Pyknolepsien auch einmal grand malux provozieren können, die nach Absetzen des Mittels wieder verschwinden (J a n z).

F o r s t e r und B o r k o w s k i behandelten petit-mal-Epilepsien mit Paraldione. Toxische Wirkungen waren hierbei nicht aufgetreten (nur 14 Fälle). Leber- und Nierenerkrankungen sind Kontraindikationen für die Anwendung von Oxazolidinen (Cairns). Von Petidicl sind angeblich bisher keine knochenmarkshemmenden Nebenerscheinungen bekannt geworden (J a n z).

5. Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse an 1200 Epileptikern

a. Geschlechtsverteilung

Unser Krankengut zeigte eine paritätische Verteilung der Geschlechter, nämlich 602 männliche und 598 weibliche Patienten, während aus den meisten Veröffentlichungen ein deutliches Übergewicht der männlichen Epileptiker hervorgeht. Diese Tatsache konnten wir auf dem Gebiet der symptomatischen Epilepsie voll bestätigen, hier trafen auf die 264 männlichen Epileptiker nur 197 Frauen (57,3 % zu 42,7 %). Am ausgeprägtesten war der Unterschied in der Gruppe der symptomatischen Anfallsleiden bei den post-traumatischen Fällen, hier kamen auf 87 Männer nur 49 Frauen (64,0 % zu 36,0 %). Anders dagegen lagen die Verhältnisse bei den Epilepsien nicht nachweisbarer Genese, hier zählten wir nur 338 Männer gegenüber 401 Frauen (45,7 % zu 54,3 %). Während das Überwiegen der Männer bei den traumatischen Epilepsien eindeutig auf die vielen Schädel- bzw. Hirntraumen des letzten Krieges und die hohe Unfallgefahr im Beruf zurückzuführen ist, kann die andere Tatsache, daß bevorzugt Frauen von "idiopathischer" Epilepsie befallen werden, nicht so leicht erklärt werden. Vielleicht spielen hier die vielen in der weiblichen Pubertät aufgetretenen Ersterkrankungen die entscheidende Rolle (siehe auch Kap. "Die Bedeutung der Schwangerschaft, Menstruation und Menarche für das Anfallsgeschehen").

b. Auslösende Ursachen, Genese der Anfallsleiden

Bei unseren 1200 Epilepsien stehen die Fälle mit nicht nachweisbarer Genese weitaus an der Spitze, nämlich 739 Fälle = 61,6 %. Bei diesen Patienten erbrachten die klinischen Untersuchungen keinen genauen Anhaltspunkt für die Herkunft der Anfälle. Bei 57 Patienten unserer 1200 Epileptiker (= 4,6 %) kann man von einer erblichen

Belastung sprechen. Hierbei war aber auffällig, daß fast ebenso häufig wie bei den Fällen mit nicht sicher nachweisbarer Genese eindeutig symptomatische Epilepsien mit Herdbefund im EEG eine erbliche Belastung zeigten. Wir haben auch Fieberkrämpfe in der Familienanamnese und Eklampsien der Mutter bei Geburt des betreffenden Patienten (4 Fälle) mit in diese Gruppe einbezogen. Somit scheinen viele Epilepsien dadurch in Erscheinung zu treten, daß aufgrund einer ererbten gesteigerten Bereitschaft zu epileptischen Reaktionen bereits ein normalerweise nicht ausreichendes Schädeltrauma Anfälle zur Folge hat. Eine strenge Trennung der Epilepsien nach ihrer Genese scheint demnach heute in vielen Fällen zumindest als zweifelhaft.

Traumatisch bedingt waren 136 Anfallsleiden, als Folge einer sehr schweren Geburt (Zangenentbindung, enges Becken, starkes Mißverhältnis zwischen kindlichem Kopf und Weite des Geburtskanals, Asphyxie und ähnliche Fälle) sind 65 Fälle zu werten (5,4 %). Hierbei führt die Zangenentbindung mit 38 Fällen. Nach Encephalitiden oder Meningitiden kam es bei 64 Patienten (5,4 %) zum Ausbruch einer Epilepsie. Den höchsten Anteil verursachte die Masern-Encephalitis (14 Fälle), daneben seien aber 5 Patienten erwähnt, bei denen neben anderen Schäden (Paresen) Anfälle als Folge einer Vaccinationsencephalitis auftraten. Unter den restlichen 196 symptomatischen Epilepsien ist ein Großteil heute nicht mehr restlos zu klären. Es zeigte sich bei diesen Fällen nur im EEG eine lokale Auslösung der Anfälle; wann und in welcher Form eine Schädigung des Gehirns stattgefunden hat, ist bei diesen Patienten kaum mehr nachweisbar, zumal die meisten derartigen Anfallsleiden seit mehr als 10 Jahren bestehen und in manchen Fällen später als Anfallsfolgen hinzutretene Hirnschädigungen den ursprünglichen Befund überlagern.

Einen interessanten Befund stellen 8 Patienten mit Adenoma

sebaceum (Morbus Pringle) dar, 7 weibliche, 1 männlicher, von denen mindestens 5 sichere tuberöse Sklerosen sind (Erblindung, neurol. und encephalographischer Befund). Diese Häufigkeit unter unseren Anfallsursachen erscheint ziemlich hoch, kann jedoch mit der Tatsache erklärt werden, daß die meisten derartigen Fälle, bes. die abortiven Formen, nicht diagnostiziert werden. Weiter erwähnenswert sind 15 Fälle von Little'scher Erkrankung mit Krampfanfällen. Auf arteriosklerotische Prozesse sind 17 Fälle von symptomatischer Epilepsie zu beziehen, einige Anfallsleiden sind als Folge einer Vergiftung (HCN, Pb) aufzufassen, Lues war in nur in 2 Fällen die Ursache der Epilepsie. Man denke hierbei an die Zeit zurück, als Leute die Epilepsie als eine Folge der Syphilis hinzustellen versuchten. Daneben sind in unserem Krankengut noch einige wenige Fälle mit Tumor-Verdacht und Anfällen vaskulärer Genese vertreten, die dauernd in Beobachtung stehen.

Tumor-Epilepsien sind in unserem Krankengut nicht enthalten, wohl aber einige Fälle von operiertem Gehirntumor. Erwähnt sei noch, daß in den Jahren 1951 - 1958 8 Tumoren diagnostiziert wurden, die sich durch Anfälle als erste cerebrale Erscheinung auszeichneten. Tumorverdacht bestand noch bei weiteren 14 Fällen aufgrund des Verlaufs des Anfallsleidens, konnte aber durch entsprechende Untersuchungsmethoden nicht bewiesen werden. In 2 Fällen wurde deshalb sogar eine Probetrepagination vorgenommen, einmal mit letalem Ausgang.

Nicht unerwähnt lassen möchten wir noch einen Fall von musikogener Epilepsie. Die betreffende Patientin bekam prompt bei Radiomusik oder in der Kirche bei liturgischen Gesängen einen epileptischen Krampfanfall. Es sind erst wenige derartige Fälle in der Literatur bekannt.

Zur Übersicht über die Genese der Anfallsleiden und die Geschlechtsverteilung ist noch Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Ursache des Anfallsleidens bei 1200 Epilepsien

Ursache	männlich	weiblich	Gesamt	Prozent
Unklare Genese	338	401	739	= 61,6 %
Trauma	87	49	136	= 11,3 %
Geburtstrauma	35	30	65	= 5,4 %
Enceph. Meningitis	31	33	64	= 5,4 %
Sonstige Symptom.	111	85	196	= 16,3 %
	602	598	1200	= 100,0 %

c. Die Bedeutung der Schwangerschaft, Menstruation
und Menarche für das Anfallsgeschehen

Altbekannt ist die Tatsache, daß Menstruation, Menarche und Schwangerschaft einen Einfluß auf das Anfallsgeschehen ausüben, überraschend ist jedoch, wieviele Epi-Patientinnen derartigen Einflüssen ausgesetzt sind.

Von unseren 598 Patientinnen hatten 5 in Zusammenhang mit der Schwangerschaft den ersten epileptischen Krampfanfall: in einem Fall im 3. Monat der Schwangerschaft, in einem anderen Fall im 4. Monat, in zwei weiteren Fällen im 7.

Monat und in einen letzten Fall unmittelbar nach der Niederkunft. Daneben können wir über 6 Graviditäten berichten, die im wesentlichen ohne krampfhemmende Behandlung ihren Verlauf nahmen. Eine Epileptica hatte während dieser Zeit gehäuft Anfälle, zwei andere zeigten unter diesen Umständen keinerlei Verlaufsveränderung der Epilepsie. Bei drei weiteren gravididen Epileptikerinnen traten spontan längere anfallsfreie Intervalle auf: einmal von mens I bis mens III, einmal von mens I bis mens VI und einmal von mens III - IX. Ein bestimmter regelmäßiger Einfluß der Gravidität auf eine bestehende Epilepsie läßt sich somit nicht erkennen, praktisch jede Epileptica zeigt eine andere Reaktion.

Eine bedeutende Rolle bei der Auslösung des 1. epileptischen Krampfanfalls kommt der Menarche zu, nicht weniger als 36 Mädchen hatten ihren ersten Anfall bei der 1. Regelblutung, das sind fast 23 % aller Epilepsien, die bei Mädchen in der Altersperiode von 11 - 16 Jahren zum Ausbruch kamen; weitere 19 Mädchen hatten während der Menstruation den ersten Krampfanfall. Somit lösten bei insgesamt 60 Mädchen und Frauen innersekretorische Umstellungen eine bis dahin latent gebliebene Epilepsie aus.

101 Patientinnen gaben an, nur um die Zeit der Menstruation Anfälle zu bekommen, dann allerdings in vielen Fällen gehäuft in Serien (16,9 % aller weiblichen Patienten). Daraus ergibt sich die große Bedeutung, die diesem Ereignis vor allem in therapeutischer Hinsicht zukommt.

In einem weiteren hohen Prozentsatz (32,7 % = 195 Patientinnen) konnte eine Häufung der epileptischen Erscheinungen (vor allem Absenzen) während der Monatsblutung festgestellt werden, doch hatten diese Patientinnen auch im Intermentstruum Anfälle. Gleich an dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, daß bei der Anfallsbehandlung diesen

Tatsachen in den entsprechenden Fällen Rechnung getragen wurde insofern, als die Medikamentendosis vorübergehend erhöht wurde, womit viele während der Zeit der Meneses einfach unterdosierte, anscheinend therapieresistente Fälle anfallsfrei wurden.

d. Anfallsformen, unter besonderer Berücksichtigung der Pyknolepsien

Von unseren 1200 Epileptikern gaben 595 (= 49,6 %) an, nur große Anfälle zu haben. 546 Patienten (= 45,5 %) hatten große Anfälle und andere epileptische Krampferscheinungen. Reine petit-mal (bezw. Absencen-) Epilepsien weist unser Krankengut nur 37 (= 3,1 %) auf. Als Jackson-epilepsien erwiesen sich 22 Krankheitsfälle. Dämmerattaken und Dämmerzustände wurden neben anderen epileptischen Symptomen in 45 Fällen beobachtet (= 3,8 %). Unter den petit-mal-Epilepsien waren 6 Fälle mit Salarn-, Gruß- oder Nickkrämpfen.

Die Anzahl von 37 Absencen (petit-mal-) Epilepsien in einem Krankengut von 1200 Epilepsien erscheint sehr gering. Wir sind daher diesem auffälligen Befund nachgegangen und fanden zu unserem nicht geringen Erstaunen noch weitere 117 Patienten (= 9,8 %) in unseren Auswertungsunterlagen, die vor Jahren nur Absencen, meist ziemlich gehäuft, hatten, also wohl früher als Pyknolepsien bezeichnet worden wären und zum Großteil auch tatsächlich jahrelang unter dieser Diagnose herumliefen, bis sich nach einiger Zeit dann auch grand maux hinzugesellten zu den kleinen Anfällen. Diese auffällige Entwicklung gibt zum Nachdenken anlaß. In einem Teil der neuesten Lehrbücher der Psychiatrie und der Pädiatrie kann man heute noch lesen, daß der größte Teil der Pyknolepsien um die Zeit der Pubertät spontan ausheilt (z.B. Lehrbuch von Grünthal und Störning).

Daß dem nicht so ist, zeigte bereits P a a l , der bei 90 Fällen von Pyknolepsie Katamnesen durchführte und folgendes, überraschendes Ergebnis erzielte: ein Drittel blieben Pyknolepsien, ein Drittel heilte spontan aus, ein Drittel bekam zusätzlich große Anfälle. J a n z teilte ein noch viel schlechteres Ergebnis mit, nur 16 % der Pyknolepsien, die er beobachtete, heilten von selbst, 53 % bekamen grand maux hinzu zu ihren Absencen, und der Rest (31 %) blieb pyknoleptisch. Auch B a m b e r g e r und M a t t h e s weisen in ihrem Buch "Anfälle im Kindesalter" auf diese Prognose hin, die das Bild der "Friedmann'schen Absencen völlig gewandelt hat und wodurch die Pyknolepsie nur als eine besondere Verlaufsform der Epilepsie zu gelten hat. Die im wesentlichen vasomotorische Reaktionsweise der Pyknoleptiker scheint zuerst eine Sonder-Verhaltensform des kindlichen Organismus zu sein. B r i d g e , ein weiterer Autor, der sich mit diesem Problem befaßte, hat 63 Pyknolepsien bis ins Erwachsenenalter hinein verfolgt. Dabei fand er, daß nicht einmal 10 % (6 Patienten) spontan ausheilten.

Wir haben von den uns zur Verfügung stehenden 117 früheren Pyknolepsien den Erkrankungstermin an Absencen und grand maux in einem Diagramm festzuhalten versucht (siehe Abb. 2).

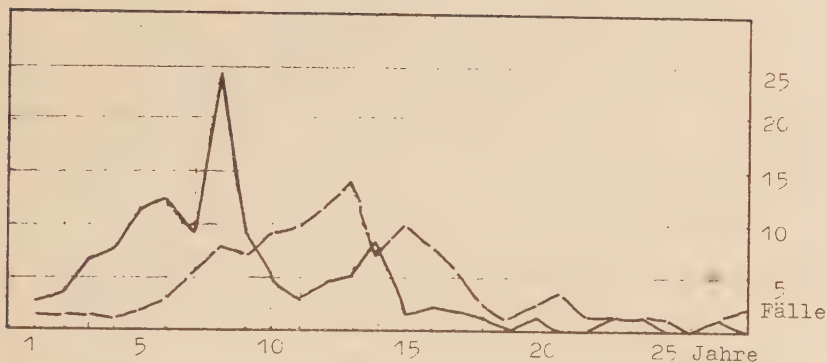


Abbildung 2.

117 Epileptiker hatten anfänglich nur Absencen, das Erkrankungsalter zeigt die durchgezogene Kurve an; später traten grand maux hinzu, diesen Zeitpunkt zeigt die gebrochene Linie an. Im Durchschnitt bestanden die Absencen 4, 6 Jahre, bis sich die ersten großen Anfälle zeigten (Schwankungsbreite wenige Wochen bis 26 Jahre).

Aus diesem Diagramm ist zu entnehmen, daß die Pyknolepsie vorwiegend in der Zeit zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr auftritt und daß sich in der Mehrzahl der Fälle die grand maux zur Zeit der Pubertät einstellen.

Im Durchschnitt dauerte es rund 5 Jahre bis sich zu den Absencen große Anfälle hinzugesellten, in einigen Fällen jedoch bestand die Pyknolepsie über 20 Jahre. Der späteste Übergang von einer Absencen-Epilepsie in eine solche gemischten Typs fand in 4 Fällen noch im 28. - 31. Lebensjahre statt, was als extrem später Zeitpunkt zu gelten hat. Man sollte also beim Vorliegen einer sogenannten Pyknolepsie bei der Promosienstellung sehr zurückhaltend sein und die Eltern auf den Ernst der Situation aufmerksam machen. In allen Fällen von Absencen-Epilepsie muß nach diesen Erfahrungen von Anfang an eine intensive und konsequente Therapie getrieben werden, um einen Fortschreiten des Leidens vorzubeugen. Allerdings möchte ich an dieser Stelle mit allem Nachdruck darauf hinweisen,

daß auch unter verantwortungsvoller Therapie große Anfälle hinzutreten können, ja es wurden bereits Fälle beschrieben, wo unter (Oxazolindinen) bestimmten Medikamenten sogar große Anfälle gewissermaßen als Ausweichreaktion des Körpers auftraten, die bei Absetzen des betreffenden Mittels völlig verschwanden. Wir selbst haben zwei derartige Patienten unter unserem Krankengut, die in der Anamnese über ein solches Ereignis berichteten.

e. Das Erkrankungsalter

Die Epilepsie ist (ohne Berücksichtigung der Genese) eine Erkrankung, die vorwiegend in den beiden ersten Lebensdezennien beginnt (Kinnier W i l s o n). Bei unserem Krankengut konnten wir diesen Befund voll bestätigen. Nicht weniger als 998 unserer 1200 Patienten waren jünger als 21 Jahre bei Ausbruch der epileptischen Erscheinungen (83,0 %).

Bereits im 1. Lebensjahr erkrankten 50 (= 4,2 %) unserer Epileptiker. Bei diesen Erkrankungsfällen handelt es sich zum überwiegenden Teil um durch Geburtstraumen (Zangenentbindung an 1. Stelle, daneben abnorme Lagen mit verlängerter Geburtsdauer, Asphyxie usw.) oder durch bereits intrauterin erworbene Schädigungen hervorgerufene Epilepsien.

In Abbildung 3 sind alle 1200 Erkrankungsfälle ausgewertet. Bei Betrachtung dieser Kurve fällt einmal gleich auf, daß schon in den ersten Lebensjahren viele Epilepsien ihren Beginn hatten, zum anderen sehen wir aber deutlich, daß vom 5. Lebensjahr an die Erkrankungshäufigkeit fast ohne Unterbrechung bis zum 14. Lebensjahr zunimmt. Als am meisten gefährdetes Alter geht aus unserer Kurve der Zeitraum zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr hervor, das "dangerous age" nach Wilson. Um das 16./17. Lebensjahr

zeigt sich noch einmal ein kurzes Ansteigen der Erkrankungs-
ziffer, von da ab nimmt aber die Anzahl der Erst-
erkrankungen rapide ab (siehe die entsprechenden Kurven
und Tabellen). Jenseits des 60. Lebensjahres konnten wir
keinen einzigen Fall von Ersterkrankung an Epilepsie bei
unserem Krankengut verzeichnen, wir hatten jedoch mehrere
Patienten aus dieser Altersgruppe in Behandlung. Ursache
der Spätepilepsien waren meist cerebralsklerotische Prozesse
(man muß aber auch in diesen Fällen eine grundsätzlich
bereits erhöhte Anfällsbereitschaft zusätzlich annehmen).

Zu den nun folgenden Kurven ist zu sagen, daß alle jen-
seits des 30. Lebensjahres aufgetretenen E-Krankungen
weggelassen sind, da sie nur rund 6 % des Gesamtmaterials
ausmachen.

Abbildung 3

Erkrankungsalter bei 1200 Fällen von Epilepsie
(verschiedene Genese)

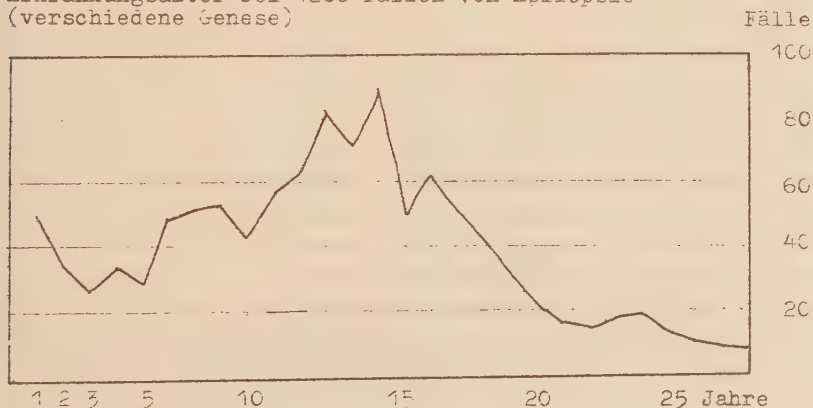


Tabelle 2

Erkrankungsalter von 1200 Epileptikern (getrennt nach Fällen symptomatischer und nicht nachweisbarer Genese).

Alter	n.n. Genese		sympt. Genese		Gesamt	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
1 - 5	61	8,4	117	25,4	178	14,8
6 - 10	152	20,5	103	22,3	255	21,2
11 - 15	239	32,3	112	24,3	351	29,2
16 - 20	165	22,3	49	10,6	214	17,8
21 - 25	58	7,8	25	5,4	83	6,9
26 - 30	34	4,6	17	3,7	51	4,3
31 - 35	13	1,8	12	2,6	25	2,1
36 - 40	11	1,5	10	2,2	21	1,8
41 - 45	6	0,8	4	0,9	10	0,8
46 - 50	-	-	8	1,7	8	0,7
51 - 55	-	-	3	0,7	3	0,3
56 - 60	-	-	1	0,2	1	0,1

739 = 100,0 %

461 = 100,0 % 1200=100,0 %

Betrachten wir nun die Verhältnisse bei den Epilepsien nicht nachweisbarer Genese (diese Fälle waren wohl früher unter der Diagnose genuine oder idiopathische Epilepsie aufgeführt worden), so zeigt sich, daß in den ersten fünf Lebensjahren die Erkrankungshäufigkeit ziemlich gering ist (= 8,4 % der 739 Epilepsien nicht nachweisbarer Genese). Dagegen weist bereits das 6. Lebensjahr eine steile Zunahme der Erkrankungen auf, die Hauptmasse aber erreichte zwischen dem 11. und 20. Jahr (50,6 % der 739 Fälle). Einen besonders auffälligen Befund liefert dabei der Lebensabschnitt zwischen dem 16. und 17. Lebensjahr, der Zubertst. In diesem Zeitraum von nur 2 Jahren unter bei

Abbildung 4

Erkrankungsalter bei 739 Fällen von Epilepsie nicht nachweisbarer Genese

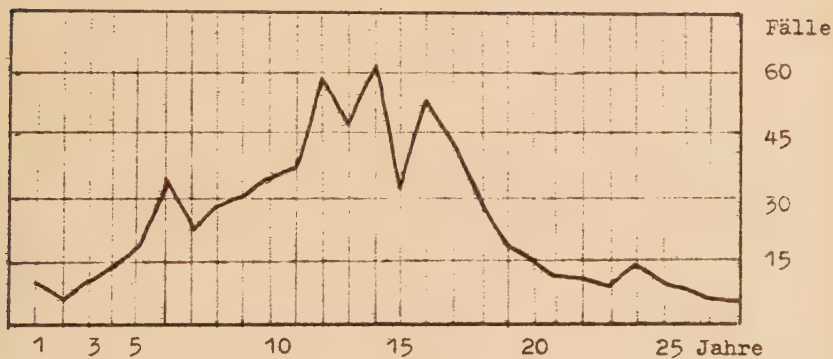
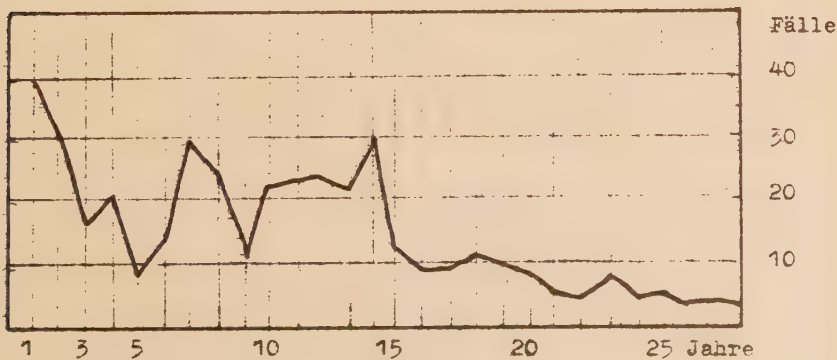


Abbildung 5

Erkrankungsalter bei 461 Fällen von Epilepsie symptomatischer Auslösung



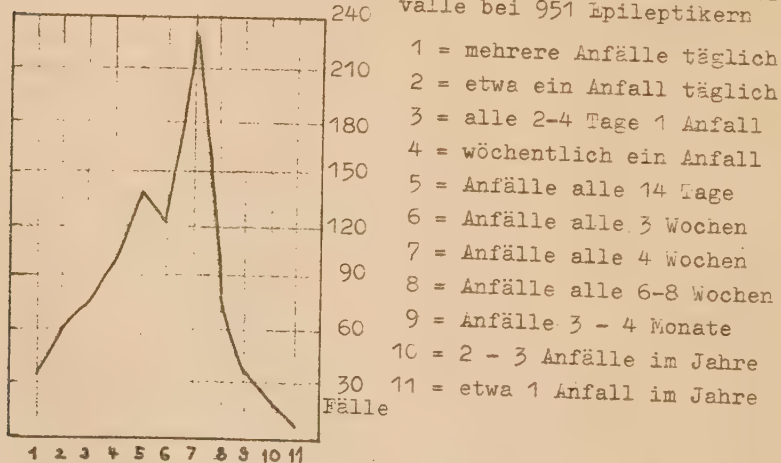
nicht weniger als 299 Patienten (= 40,4 %) die ersten Anfälle auf. Daraus geht klar hervor, welch bedeutender Faktor die Pubertät für die Auslösung einer bis dahin latent gebliebenen Epilepsie darstellt. Es bestehen hierbei derartig auffällige Unterschiede zu den im gleichen Zeitraum an einer symptomatischen Form von Epilepsie erkrankten Patienten, daß wir diesen Befund nicht unerwähnt lassen möchten: nur 108 Patienten aus der 461 Patienten umfassenden Gruppe der symptomatischen Epilepsie hatten zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr ihren 1. Anfall, das sind 23,4 % gegenüber 40,4 %. Bei der symptomatischen Epilepsie haben wir in den ersten 5 Lebensjahren die größte Primäranfallhäufigkeit (25,4 %). Nach dem 14. Lebensjahr setzt ein rapides Absinken der Erstkrankungen ein (wahrscheinlich bedingt durch seltenerwerden von entzündlichen Gehirnerkrankungen und durch Nachlassen der Bereitschaft des Gehirns mit Krampfanfällen auf bestimmte Reize zu antworten). Zu den oben genannten Ausführungen sei nochmals auf die Kurven 3, 4, 5 und Tabelle 2 hingewiesen.

1. Behandlungsergebnisse

Die nun folgenden Behandlungsergebnisse sind gewonnen aus den Krankengeschichten von 1200 Epileptikern und aus einer umfangreichen Korrespondenz mit diesen Patienten. Alle in den Jahren 1951 - 1959 (Sommer) wegen Epilepsie in klinische Behandlung aufgenommenen Patienten wurden in unserer Zusammenstellung registriert, mit Ausnahme der Tumorepilepsien. Folglich sind in dieser Statistik auch die Patienten enthalten, die nicht allen therapeutischen Maßnahmen die notwendige Aufmerksamkeit schenkten, Diätfehler begingen oder eigenmächtig die Medikation veränderten bezw. verringerten, um bei Bedarf, wie so viele Patienten zu sagen pflegen, das ist

meist dann nach einem Anfall, die Dosis zu erhöhen. Weiterhin enthält unsere Statistik zu einem Drittel Patienten, die wir nur 1 - 2 Monate klinisch unter Kontrolle hatten, somit erscheint bei diesen Fällen die Beobachtungszeit zu kurz, um eine endgültige Entscheidung über den Erfolg oder Mißerfolg der Therapie zu treffen. Es ist aber doch eine kritische Beurteilung möglich. Betrachtet man nämlich den Anfallskalender der Epileptiker, so fällt auf, daß in einem hohen Prozentsatz die Anfälle mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten. Wir haben deshalb versucht, die Häufigkeit der grand maler bei unseren 1200 Patienten in einem Diagramm festzuhalten. Zugrundegelegt wurde die Anfallshäufigkeit im letzten Jahre vor der Klinikaufnahme bei uns. Dabei ist zu berücksichtigen, daß über 60 % der in der untenstehenden Kurve aufgeführten Epileptiker während dieser Zeit in regelmäßiger Behandlung standen.

Abbildung 6 Anfallshäufigkeit, bzw. anfallsfreie Intervalle bei 951 Epileptikern



Gruppe

Die Kurve 6 ist an Hand von 951 Epilepsien gewonnen, bei den übrigen 249 Fällen sind die Abstände zwischen der

einzelnen Anfällen zu verschieden gewesen, als daß man sie in ein Schema pressen könnte. Aus dem Diagramm wird deutlich, daß es nur eine geringe Zahl von Epilepsien ist, die sich durch größere als 4wöchige Intervalle auszeichnet (nur 17,9 %). Man kann also mit guter Berechtigung auch diejenigen Fälle zur Beurteilung heranziehen, die nur 6 Wochen in Behandlung standen und in dieser Zeit störungsfrei waren, zumal die vorausgegangene Therapie meist keine so lange anfallsfreiheit erzielen konnte. Rund 32 % unserer Patienten blieben bei vorausgehender Hydantointherapie völlig unbeeinflusst, der größte Teil unserer Patienten war auf Hydantoin-Barbituratkombinationen eingestellt. Nur 6,4 % aller Patienten waren vor der Klinikaufnahme bei uns noch nicht mit antiepileptics behandelt worden. 170 Patienten (= 14,2 %) unserer 1200 Epileptiker konnten in der Anamnese eine längere anfallsfreiheit (6 Monate und länger) angeben, die als Therapieerfolg gewertet werden kann. Spontanremissionen kommen in seltenen Fällen für mehrere Jahre zustande, meist bei sehr frühzeitig aufgetretenen Epilepsien, jedoch in der Pubertät pflegt bei diesen Kranken das anfallsleiden erneut auszubrechen.

Nun zu unseren Therapieergebnissen, dazu siehe die Tabellen 3 - 9. In diesen Tabellen sind nicht nur die großen anfälle berücksichtigt, sondern auch die absencen, die den Therapieerfolg wesentlich beeinflussen. Hier möchte ich gleich vorweg nehmen, daß bei alleiniger Berücksichtigung der großen anfälle die Quote der über längere Zeit anfallsfreien Patienten bei etwa 54 % liegt, was einen außerordentlich hohen Wert darstellt.

Bei den nun folgenden Tabellen wurde die nachstehende Gruppeneinteilung gewählt:

Gruppe 1: Patienten, die mindestens 1/2 Jahr, im Durchschnitt 1 Jahr, völlig anfalls- und absencenfrei waren.

- Gruppe 2: Patienten, die nur noch Absenzen oder wenige petit maux oder 1 grand mal in einem Jahr Beobachtungszeit hatten, also sehr gut gebessert wurden.
- Gruppe 3: Patienten, die während einer Beobachtungszeit von 1 - 5 Monaten keine Anfälle hatten; wir möchten diese Fälle als gebessert ansehen.
- Gruppe 4: enthält alle diejenigen Patienten, die zwar während der Beobachtungszeit noch Anfälle hatten, jedoch in deutlich geringerer Anzahl oder bei denen die Schwere der Anfälle gebessert wurde.
- Gruppe 5: In dieser Gruppe sind diejenigen Fälle aufgeführt, die nur eine geringgradige Besserung, Gleichbleiben oder Verschlechterung des Zustandsbildes zeigten oder infolge ihres Anfallsleidens verstorben sind.

Tabelle 3

Behandlungsergebnis (Medikamente + Diät) bei 1200 Epileptikern

Gruppe	Anzahl	Prozent
1	450	37,4
2	200	16,7
3	408	34,0
4	128	10,7
5	14	1,2
gesamt	1200	100,0 %

Tabelle 4

Behandlungsergebnis wie in Tabelle 3 nach Geschlechtern getrennt

Gruppe	männlich Anzahl	Prozent	weiblich Anzahl	Prozent
1	236	39,2	214	35,8
2	98	16,5	102	17,0
3	205	34,0	203	34,0
4	57	9,5	71	11,9
5	6	1,0	8	1,3
gesamt	602	= 100,0 %	598	= 100,0 %

Fast man die Gruppen der anfallsfreien und wesentlich gebesserten Patienten zusammen, so erhält man 1058 Fälle = 88,1 %. Wir haben nun das Ergebnis weiter aufgeschlüsselt und die Resultate der konservativen Therapie bei symptomatischer und Epilepsie nicht nachweisbarer Genese gegenübergestellt (siehe Tabellen 5 und 6).

Tabelle 5

Behandlungsergebnisse bei 461 Fällen von symptomatischer Epilepsie

Erfolg	männlich	weiblich	gesamt	Vergleich Gesamt- ergebnis
1	91 = 34 %	49 = 25 %	140 = 30 %	(37,4 %)
2	37 = 14 %	34 = 17 %	71 = 15,5 %	(16,7 %)
3	105 = 40 %	75 = 38 %	180 = 39 %	(34,0 %)
4	28 = 11 %	35 = 18 %	63 = 14 %	(10,7 %)
5	3 = 1 %	4 = 2 %	7 = 1,5 %	(1,2 %)
	264 = 100 %	197 = 100 %	461 = 100 %	(100 %)

Tabelle 6

Behandlungsergebnisse bei 739 Fällen von Epilepsie
nicht nachweisbarer Genese

Erfolg	männlich	weiblich	gesamt	Vergleich Gesamt- ergebnis
1	145 = 43 %	165 = 41 %	310 = 42 %	(37,4 %)
2	61 = 18 %	68 = 17 %	129 = 17,5 %	(16,7 %)
3	100 = 29 %	128 = 32 %	228 = 30,5 %	(34,0 %)
4	29 = 9 %	36 = 9 %	65 = 9 %	(10,7 %)
5	3 = 1 %	4 = 1 %	7 = 1 %	(1,2 %)
	338 = 100 %	401 = 100 %	739 = 100 %	(100 %)

Vergleicht man nun die einzelnen Gruppen der Tabellen 5 und 6, so ergeben sich vor allem erhebliche Unterschiede in den Gruppen 1, 3 und teilweise auch 4. Demnach schneiden die symptomatischen Epilepsien bedeutend schlechter ab, hier betragen die Gruppen 1 und 2 zusammen nur 45,5 % gegenüber 59,5 % der Epilepsien nicht nachweisbarer Genese. Insgesamt kann beim Vergleich der beiden Tabellen von einer wesentlich besseren Beeinflussbarkeit der "idiopathischen" Epilepsie gesprochen werden, bei dieser Form der Epilepsie ist nach unseren Ergebnissen in 90 % der Fälle ein sehr guter oder guter Erfolg zu erzielen.

Nun noch ein kurzes Wort zu Gruppe 5. Diese 14 Patienten waren ausgesprochen schwer zu behandelnde Fälle, zum Teil handelte es sich um stark fortgeschrittene Fälle von symptomatischer Epilepsie, in einem anderen Teil war die Ursache der Therapieresistenz nicht zu klären und in einem geringen Teil war der therapeutische Mißerfolg auf Nichteinhalten der Therapieanweisungen zurückzuführen. Zwei Patienten sind während der Beobachtungszeit an einem Status epilepticus gestorben. Ein Patient verschied in

unserer Klinik (hatte gleichzeitig eine toxische Nierenschädigung, nicht durch antiepileptische Mittel bedingt), der andere zuhause unbeobachtet nach Alkoholexzess (wahrscheinlich Erstickung durch Aspiration). Zwei weitere Patienten verstarben an Apoplexie (Arteriosclerosis cerebri mit epileptischen Anfällen).

In einer weiteren Zusammenstellung haben wir versucht, die Beeinflußbarkeit der Anfallsleiden im Hinblick auf den Anfallstyp festzustellen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7

Behandlungsergebnis bei 1200 Epilepsien, aufgeschlüsselt nach dem Anfallstyp

Erfolgs- gruppe	grand-mal epil.	gemischter Typ	petit-mal epileps.	Jackson- epileps.
1	311	117	15	7
2	23	171	3	3
3	184	202	14	8
4	71	50	4	3
5	6	6	1	1
gesamt	595	546	37	22
	= 49,6 %	= 45,5 %	= 3,1 %	= 1,8 %

Aus dieser Tabelle geht deutlich hervor, daß am besten reine grand-mal-Epilepsien zu beeinflussen sind. Von den 595 derartigen Fällen wurden 311 ein Jahr und länger vollkommen störungsfrei, das sind also 52,3 % allein in Gruppe 1. Am schwierigsten dagegen sind die Epilepsien vom Mischtypus, wo neben großen Anfällen auch petit mal und Absencen auftreten. Völlig störungsfrei von dieser 546 Patienten umfassenden Gruppe wurden nur 117 Fälle (= 21,4 %), allerdings waren weitere 171 Patienten frei

von grand malx und zeigten nur noch Absencen als Ausdruck ihrer Epilepsie (= 34,3 %). Der größte Teil dieser Patienten hatte aber die Absencen nur 10 - 20 mal pro Jahr und dann meist bei besonderen Gelegenheiten (Aufregungen, wichtige Entscheidungen, Überraschungen, große Freude). Wir möchten an dieser Stelle aber darauf hinweisen, daß ebenso große Anfälle durch die oben erwähnten Ereignisse ausgelöst werden können. Bei 51 Patienten blieben die kleinen Anfälle unbeeinflusst.

Behandlungsergebnisse bei Petit-mal-Epilepsie

Von unseren 37 Petit-mal-Epilepsien wurden 15 völlig störungsfrei, in 3 Fällen wurden in Jahr 1 - 3 Absencen beobachtet, für eine Zeit von 4 - 6 Wochen wurden 14 Fälle störungsfrei, 4 Fälle zeigten eine Verminderung der Anfallshäufigkeit und 1 Patient erwies sich als völlig unbeeinflussbar. Diese Ergebnisse wurden ohne Oxazolidine erreicht, in einigen Fällen unter Zuhilfenahme von Tysdon (B e i e r a d o r f) zur Standardtherapie. Zu den schlecht oder überhaupt nicht beeinflussbar scheinenden Absencenpatienten sei gesagt, daß eine wirkungsvolle Epilepsitherapie nicht nur Sache eines richtiggewählten Medikaments ist, sondern daß die psychischen Einflüsse eine bedeutende Rolle spielen. Man mag noch so viele Mittel gegen diese spezielle Form epileptischer Äußerung empfehlen, man wird damit alleine diese Symptome nie ganz zum Verschwinden bringen können.

A. Medikamentöse Einstellung der 1200 Epilepsie-Patienten

Alle 1200 in unserer Zusammenstellung enthaltenen Patienten wurden auf "Antiepilepticum" nach B. Kinn eingestellt, in 69 Fällen wegen Unverträglichkeitserscheinungen auf "Antiepilepticum sine boran". Ebenso erhielten alle 1200

Epileptiker eine streng hochsalzarme, Flüssigkeitsbeschränkte, eiweiß- und fettreiche, kohlenhydratarme Kost.

In 271 Fällen wurde "Antiepilepticum" mit Hydantoinpräparaten kombiniert, was sich besonders bei sogenannten Schlafepilepsien gut bewährt hat. Meist wurden reine Hydantoine verwendet in einer Dosis von 0,2 - 0,3 g/die (z.B. Zentropil). In weiteren 44 Fällen wurde mit Mephesin kombiniert. Die entsprechenden Erfolgsziffern ergeben sich aus Tabelle 8.

Bei kleinen Anfällen (mit oder ohne grand maux) wurde oft noch ein Erfolg erzielt, wenn mit Coffein (0,1 - 0,2 g/die, morgens und mittags) oder mit Traäon (Beiersdorf) zusätzlich behandelt wurde, allerdings zeigte sich bei letzterem Mittel nach anfänglich frappierenden Erfolgen bei vielen Fällen ein Resistentwerden des Organismus und die Absenzen kehrten, wenn auch nicht mehr so häufig, wieder.

Von unseren Patienten waren 83 ausgesprochen kreislauf-labile Epileptiker mit hypotoner oder hypodynamer Reaktionsweise (RR meist um oder unter 100 mm Hg). Hierbei zeigten Kreislaufmittel wie Sympatol, Effortil und Novadral eine gute Wirkung. Diese letzteren Angaben sollen vor allem dazu dienen, scheinbar therapieresistenten Epileptikern doch noch zum Behandlungserfolg zu verhelfen.

Tabelle 8

Kombination von Antiepilepticum Kihn mit Hydantoinen
oder Mylepsin (in allen Fällen zusätzlich Diät)
Behandlungsergebnisse

Gruppe	Antiepil. Kihn + Diät	Antiepil. + Hyd. + Diät	Antiepil. + Mylepsin + Diät	Gesamt
1	363	15	12	450
2	147	47	6	200
3	302	95	11	408
4	68	48	12	128
5	5	6	3	14
gesamt	885 Fälle = 73,7 %	271 Fälle = 22,6 %	44 Fälle = 3,7 %	1200 Fälle = 100,0 %

n. Einfluß der Krankheitsdauer auf den Therapieerfolg

Der Therapieerfolg hängt in entscheidender Weise von dem Umstand ab, wie lange das Anfallsleiden schon besteht. Je frischer die Erkrankung, desto günstiger liegen die zu erwartenden Behandlungsergebnisse. Zum Beweise führen wir eine Tabelle an, in der die Behandlungsergebnisse bei 142 Epileptikern niedergelegt sind, deren Anfallsleiden bei Beginn unserer Therapie erst 1 - 2 Jahre bestand.

Tabelle 9

Therapieergebnis bei 142 erst 1 - 2 Jahre bestehenden Epilepsien. Die in Klammern angegebenen Werte sind der Gesamtstatistik entnommen.

Gruppe 1	59 Patienten = 41,5 %	(37,4 %)
Gruppe 2	31 Patienten = 21,8 %	(15,7 %)
Gruppe 3	38 Patienten = 26,8 %	(34,0 %)
Gruppe 4	14 Patienten = 9,9 %	(10,7 %)
Gruppe 5	-	(1,2 %)
142 Patienten = 100,0 %		

Aus dieser Tabelle geht deutlich hervor, daß es therapieresistente Anfallsleiden zu dieser Zeit kaum gibt, und daß rund zwei Drittel der Patienten sehr gute Erfolge darstellen. Daraus folgern wir, daß die Epileptiker möglichst frühzeitig einer intensiven Behandlung und Betreuung zugeführt werden müssen. Nur so sind alle Möglichkeiten genutzt, das Leiden im Keime zu ersticken bzw. eine Heilung oder langjährige anfallsfreiheit zu erzielen. Leider geschieht dies bis heute in den wenigsten Fällen. Die in unserer Statistik aufgeführten Patienten hatten fast durchweg eine mehr oder weniger große Zahl von Medikamenten ausprobiert, dabei meist in U n t e r - d o s i e r u n g (!), andauernd den Arzt gewechselt und fast nie eine Therapie konsequent durchgeführt. Die Wirksamkeit einer Medikation ist nicht in 8 oder 14 Tagen abzusehen, doch wird meist der Fehler begangen, den Umstand, daß anfänglich trotz Einnahme eines Mittels noch Anfälle auftreten, für eine Insuffizienz des betreffenden Medikaments zu halten und auf das nächste Mittel überzugehen, anstatt erst einmal die Dosis zu erhöhen und ungünstige äußere Einflüsse abzustellen. Es erhebt sich hier geradezu die Frage, ob es nicht zweckmäßig wäre, die Fürsorge für Anfallskranke unter staatliche Aufsicht zu stellen. Es könnte dadurch das sinnlose Herumprobieren mit allen möglichen unwirksamen Arzneien und die Uneinsichtigkeit vieler Angehöriger und Kranker einigermaßen beseitigt werden.

Eine beredte Sprache spricht unser Diagramm, das anzeigt, wie lange bei unseren 120 Patienten bereits das Anfallsleiden bestand, ehe die klinische Behandlung bei uns begann (siehe Abb. 7 und Tabelle 10).

Im Durchschnitt kamen die Patienten im 10. Jahr ihrer Erkrankung in unsere Behandlung. Es ist äußerst schmerzhaft, einen Großteil dieser Patienten von der Notwendigkeit der einzelnen therapeutischen Maßnahmen zu über-

zeugen, da sie nach oft jahrzehntelangen Mißerfolgen an eine Heilung bzw. Besserung nicht mehr glauben und damit ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Therapie fehlt. In diesen Fällen bewährt es sich sehr, wenn in der Klinik die einzelnen Patienten untereinander guten Kontakt bekommen und aus eigener Anschauung nun mit dem gleichen Leiden behaftete Patienten kennenlernen, die zur Kontrolle oder zum Abbau der Medikation in der Klinik weilen und die durch konsequentes Einhalten aller Vorschriften bereits seit längerer Zeit anfallsfrei sind. Auch die Diät läßt sich durch einen Klinikaufenthalt viel leichter in den Therapieplan einfügen, da ein Patient, der einmal 6 - 8 Wochen eine kochsalzfreie Kost zu sich genommen hat, meist das Kochsalz überhaupt nicht mehr vermissen wird. Vorträge über die Zubereitung einer solchen Diät mit entsprechenden unschädlichen Gewürzen, die das sonst wirklich fade schmeckende Essen angenehmer gestalten, tragen ebenfalls dazu bei, daß der Epileptiker sich umzustellen lernt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es heute möglich ist, praktisch jede Epilepsie (mit Ausnahme von Tumoren oder sonstigen malignen cerebralen Prozessen, die mit epileptischen Anfällen einhergehen) zu bessern (98,8 % in unserer Statistik) und einen sehr hohen Prozentsatz anfallsfrei zu halten. Natürlich darf nicht verschwiegen werden, daß Rückfälle auch unter sinnvoller Therapie immer wieder vorkommen können, besonders bei jugendlichen Epileptikern, die in die Pubertät kommen. Die therapieresistenten Fälle sind meist weit fortgeschrittene oder in Progression begriffene cerebrale Defekte. Aber auch solche Defekterscheinungen lassen sich grundsätzlich behandeln. Oft handelt es sich auch um chronische Benommenheitszustände, die arzneibedingt sind, meist durch Barbiturate in hoher Dosierung, die den Eindruck eines weit fortgeschrittenen Defekts entstehen lassen.

Im übrigen wird die Epilepsitherapie nicht nur darin bestehen können, krampfstillende Mittel anzuwenden, sondern es müssen auch andere Seiten des Krampfleidens beeinflusst werden.

Zur Therapie des Status epilepticus wollen wir uns hier nicht äußern, wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die entsprechenden Fachbücher. Der Status epilepticus stellt ein ebenso seltenes wie gefährliches Ereignis dar. Bei 21 Patienten war in der Anamnese ein Status nachzuweisen, in einem Fall 12 mal. In der Klinik selbst wurde nur 4 mal ein Status epilepticus beobachtet.

Abb. 7

Zeitraum zwischen Beginn der Epilepsie und Behandlungsbeginn in unserer Klinik (1200 Fälle)

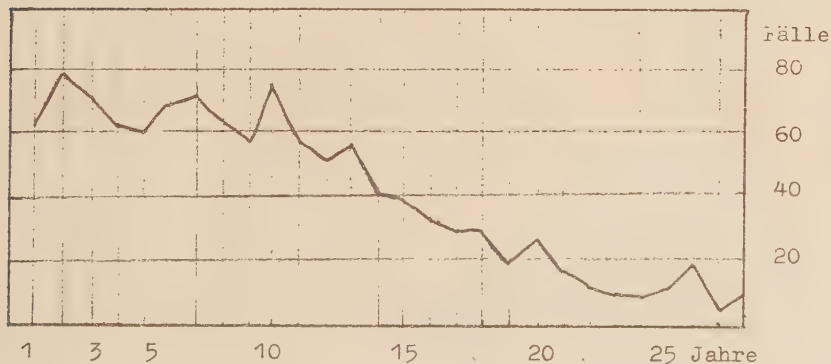


Tabelle 10

Die Aufstellung gibt an, welcher Zeitraum zwischen Anfallsbeginn und Aufnahme in unsere Behandlung lag

Epilepsiebestand seit	Fälle	Prozent
1 - 2	142	11,6
3 - 4	137	11,4
5 - 6	128	10,7
7 - 8	136	11,3
9 - 10	130	10,8
11 - 12	110	9,2
13 - 14	95	7,9
15 - 16	73	6,1
17 - 18	57	4,8
19 - 20	46	3,8
seit mehr als 20 J	146	12,2
gesamt	1200	100,0 %

1. Anhang

Operative Behandlung der symptomatischen Epilepsie

Relativ häufig steht der Therapeut vor der Frage, ob er nun bei einer Epilepsie mit einem konstanten Focus im EEG und entsprechenden encephalographischen und arteriographischen Befund zu einer Operation raten soll. Noch vor einigen Jahren operierte man ziemlich häufig focale Epilepsien, heute jedoch ist man wesentlich zurückhaltender geworden, nachdem man einen Überblick über größere Zahlen von Operierten gewonnen hatte. Wir möchten in diesem Zusammenhange eine von G. Weber im Jahre 1955 veröffentlichte Sammelstatistik anführen (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11

Übersicht über die Behandlungsergebnisse bei operierten focalen Epilepsien

Autor	Beobachtungs- dauer	An- zahl	davon	anfalls- frei
Earl Walker	1949 12 Mo	34	12 =	35 %
Penfield, Flanigin	1951 1 - 10 J	54	14 =	27 %
Green, Duisberg u. Mc Grath	1951 6 - 30 Mo	23	12 =	52 %
Guillaume, Mazars u. Mazars	1953 5 - 50 Mo	72	33 =	46 %
Penfield und Jasper	1954 5 - 10 J	59	15 =	25 %

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß man bei einer Beobachtungszeit von über 12 Monaten nur mit einem anfallsfreien Prozentsatz von 25 - 35 % rechnen kann. Außerdem liegt die Mortalität der Operation bei 1,5 % (Penfield und Flanigin). Finlayson ist der Ansicht, daß weiterhin Medikamente eingenommen werden müssen. So werden etwa 85 % im Endeffekt gebessert. Weber konnte bei 34 eigenen Fällen nach der Operation noch bei 31 Fällen Krampfpotentiale im EEG oder ECG nachweisen, auch er hatte 35 % postoperativ anfallsfreie Patienten. Außerdem gibt er zu bedenken, daß die Resektion von Hirngewebe bei Nichtepileptikern in 30 % der Fälle epileptische Anfälle zur Folge hat. Die letzte Veröffentlichung auf diesem Gebiet (L. Kitzner u. H. W. Steinmann) bringt in einer Sammelstatistik von 676 operierten Fällen 280 postoperativ anfallsfreie Patienten (= 41,4 %). Diese Zusammenstellung, die großteils die

gleichen Arbeiten wie G. Weber berücksichtigt, zeigt aber deutlich, daß der hohe Prozentsatz von 41,4 % nur durch einige Veröffentlichungen zustande kommt, die bereits Patienten 1/2 Jahr nach der Operation mitenthält und dadurch in Einzelfällen Hundertsätze von bis zu 57 % anfallsfreier Patienten erreicht. Es ist jedoch allgemein bekannt, daß häufig nach 2 - 5 Jahren noch Anfallsrezidive eintreten. Nittner und Steinmann bestätigen die Beobachtung, daß Rezidive innerhalb von 2 Jahren nach der Operation vorzugsweise auftreten. Zu den 172 Fällen von T ö n n i s und N i t t n e r ist noch zu betonen, daß dies Behandlungsergebnis (32,5 % anfallsfrei) wahrscheinlich nur deshalb erreicht worden ist, weil postoperativ immer eine intensive medikamentöse Behandlung über Jahre angeschlossen wurde (Nittner und Steinmann) (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 12

Operative Behandlungsergebnisse bei symptomatischer Epilepsie

Autor	Beobachtungs- zeit	An- zahl	post- op.	anf.- frei
Penfield u. Steelman	1947 1 - 7 J	59	15	(23,3 %)
Walker	1949 1 - J	34	12	(35 %)
Penfield u. Flanigin	1950 1 - 11 J	51	14	(27,4 %)
Bailey u. Gibbs	1951	23	9	(39 %)
Green, Duisberg u. Mc Grath	1951 1/2 - 2 1/2 J	23	12	(52 %)
Petit-Dutaillis, Christophe u. Mitarb.	1953 1/2 - 3 J	16	9	(56 %)
Paillas u. Vigouroux	1953 1/2 - 5 J	62	21	(34 %)
Guillaume, Mazars u. Mazars	1953 1/2 - 4 J	110	63	(57 %)
Bailey	1954 1 - 4 1/2 J	92	59	(64 %)
Weber	1955	34	12	(35,5 %)
Tönnis und Nittner	1957 2 - 20 J	172	56	(32,5 %)
gesamt		676	280	(41,4 %)

Tabelle 13

Operative Behandlungsergebnisse bei Beobachtungszeit von 2 - 20 Jahren und gleichzeitiger postoperativer, intensiver medikamentöser Behandlung über Jahre

Behandlungsergebnis	Anzahl	Prozent
frei	56 Patienten =	33 %
wesentlich gebessert	45 Patienten =	26 %
gebessert	29 Patienten =	17 %
gleich	26 Patienten =	15 %
verschlechtert	16 Patienten =	9 %

Diese Ergebnisse ermutigen nicht sehr zu einer operationsfreudigen Einstellung. So sind heute viele Autoren der Ansicht, daß die Indikation zur Operation bei symptomatischer Epilepsie nur bei vitaler Notwendigkeit und völlig ausgeschöpften konservativen Maßnahmen gegeben ist (L o e w , W e i s s e u. v. a.).

6. Epilepsie und sogen. unspezifische Reizkörpertherapie

Schon seit mehr als einem halben Jahrhundert werden immer wieder Behandlungsverfahren der Epilepsie mitgeteilt, die von vielen Autoren mit dem nichtssagenden Namen "unspezifische Reizkörpertherapie" belegt werden, Behandlungsverfahren, die nach der Auffassung von B. K i h n gar nicht so unspezifisch sind, wie sie sich geben.

Zuerst wurde von D ö l l k e n Xifalmilch als antiepileptisch wirkende Substanz angegeben, etwas später berichtete F a c k e n h e i m über gute Erfolge bei der Behandlung der Epilepsie mit Injektionen von Krotalin, dem Gift der Klapperschlange. Die erste Beobachtung teilte der Amerikaner S e l f im Jahre 1908 mit. Ein Epileptiker wurde von einer Klapperschlange gebissen, überstand die Gifteinwirkung und genas gleichzeitig von seiner Epilepsie. Im Jahre 1926 konnte F a c k e n h e i m bereits Aussagen über 16jährige Erfahrungen mit dem Krotalin machen. Er verzeichnete teilweise glänzende Erfolge 40 Prozent der von ihm mit Schlangengift behandelten Patienten blieben 12 Jahre ohne Anfälle; dieses Ergebnis bezeichnet er aber nicht als Heilung. Auch S p a n g l e r sah auf Krotalin erhebliche Besserungen. Später entwickelte sich aus dem Krotalin das Epileptasid (sterile, wäßrige Lösung des Trockengiftes der amerikanischen Waldklapperschlange, *Crotalus horridus*).

W. L i n d e n b e r g führte 800 Behandlungen mit Epileptasid durch. Davon wurden 444 Fälle über Jahre beobachtet. Bei 75 % der Behandelten trat eine Besserung des Leidens ein, das heißt die Häufigkeit und die Heftigkeit der Anfälle ließen nach, völlig störungsfrei wurden jedoch nur 4 % der Epileptiker. Die Patienten wurden 35 Wochen lang mit Epileptasid gespritzt. K i h n hält nach eigenen Erfahrungen den guten Effekt dieser Therapie für vorübergehend. Auch die psychische Besserung, die oft unter der Behandlung beobachtet wird, läßt wieder nach.

Die günstige Wirkung des Krotalustoxins beruht unter anderem auf der Abdichtung der Gefäßmembranen und der Tonicierung der Gefäße. Auf welche Weise solche Wirkungen bei den Epileptikern zustande kommen, läßt sich nur vermuten. K i h n schreibt zu diesem Thema: " Jedenfalls ist der Vorgang der vorübergehenden Besserung nur so zu erklären, daß es sich um ein reversibles Geschehen handelt: eine vorübergehende diencephale Reaktionsweise also, die neben vielen anderen pharmakologischen Effekten die Entstehung von Krampfanfällen verhindert." Die Wirksamkeit von Epileptasid ist auch im Tierversuch erprobt. Beim Menschen kommt es zu einer Reflexerregbarkeitsherabsetzung der Großhirnrinde.

Die große Schwierigkeit besteht nun darin, diese Reaktionen dauerhaft zu gestalten, dies ist auch möglich. Kihn schreibt weiter: " Offenbar kommt es aber nicht nur auf die Qualität des Reizes an, sondern auch auf dessen Quantität. Derartige Vermutungen ergaben sich schon vor Jahrzehnten anlässlich der Behandlung der chorea minor mit Nirvanol, einem Hydantoin. Ich mache darauf aufmerksam, daß schon 1919 die Epilepsie mit Nirvanol behandelt wurde (P i n s k y). Es zeigte sich damals, daß weniger die Dauer der Behandlung mit Hydantoinen den epileptischen Heilungseffekt brachte, als die Stärke des augenblicklichen Reizes. Sobald eine allergische Meningo-Encephalitis durch Nirvanol erzeugt war, stellte sich unter Umständen auch ein Heilungseffekt ein. Aus diesen Erwägungen heraus wendete ich schon vor 25 Jahren das Nirvanol in hohen Dosen bei progressiver Paralyse an, in 3 Fällen. Sobald das Stadium der allergischen Meningo-Encephalitis mit Temperaturen, Zahnfleischulcerationen und morbilliformem Exanthem erreicht war, trat auch die Heilwirkung ein und wenn die allergisch-meningitische Reaktion abgeklungen war, begann die klinische Besserung der Paralyse. Die Hydantointherapie gleicht der alten Nirvanoltherapie im

Grundsätzlichen, sie unterscheidet sich nur quantitativ von ihr. Versuche in späteren Jahrzehnten bestätigten diese Annahme. Wenn ich Epileptiker mit so hohen Dosen Hydantoin behandelte, daß ein morbilliformes Exanthem, Zahnfleischulcerationen, Blutbildveränderungen, Fieber und Pleozytose des Liquors beobachtet wurden, dann konnte ich in einigen Fällen seit dieser Zeit jede Therapie einstellen und die Kranken blieben dennoch anfallsfrei. Bezeichnenderweise war dies nicht bei allen Patienten der Fall, sondern bei einem kleineren Prozentsatz, dann aber in einer über Jahre hinweggehenden Besserung."

Z i e h e n ist derselben Meinung. Er hält es nicht für ausgeschlossen, daß Diphenylhydantoin seine Wirkung auf dem Wege einer Umstimmung des vegetativen Nervensystems entfaltet. Auch J a n z beobachtete bei 7 Kranken ein Nachlassen der Anfälle nach Diphenylhydantoinnebenwirkungen.

a. Die Therapie der Epilepsie mit Lyssavaccine

1) Geschichtliche Entwicklung und Erfahrungen mit der Vaccinetherapie

Eine weitere Beobachtung, ähnlich wie beim Krotalin, machte eine Reihe verschiedener Autoren, nämlich eine Beeinflussung der Epilepsie durch aktive Immunisierung mit Tollwutimpfstoffen.

M. N i k i t i n teilte 1914 folgenden Fall mit. Eine Epileptikerin wurde im Jahre 1891 von einem tollwütigen Hund gebissen. Sie wurde dann im Pasteurinstitut zu Samara mit Lyssa-vaccine behandelt und war danach über eine Beobachtungszeit von 22 Jahren (!) anfallsfrei. Er selbst behandelte später noch 5 weitere Epileptiker mit Lyssa-vaccine erfolgreich. Zwei andere Autoren, O s s o k i n und O c h s e n h ä n d l e r , behandelten mit Injektionen von sterilisierter Kuhmilch und mit der Pasteur'schen Tollwutvaccine. Sie hatten zwar nur eine geringe Zahl von

Epileptikern zur Verfügung, stellten aber eine eindeutige Verbesserung des Leidens fest. Psychische Äquivalente konnten nicht beeinflusst werden. Choroschko injizierte therapieresistenten Epileptikern ebenfalls Tollwutimpfstoff und sah gute Erfolge dieser Behandlungsmethode. Er hält sie sogar für ätiologisch. Später ging er dazu über, eine 10prozentige Emulsion des Nervengewebes von Kaninchen einzuspritzen. Hier drängt sich der Vergleich mit der heute in manchen Indikationen noch umstrittenen Zellulärtherapie von Niehans auf. Choroschko sah in den meisten Fällen eine Besserung des Zustandsbildes, auch ein Aufhören der kleinen Anfälle. Milizyn, ein weiterer Autor, hat von Choroschko ausgehend 69 Patienten, die an Epilepsie litten, mit Lyssavaccine behandelt. Bei 32 % der so Behandelten sistierten die Anfälle und trat eine allgemeine Besserung ein. 1935 erschien erneut ein Bericht über einen von einem tollwütigen Hund gebissenen Mann, der an Epilepsie litt, geimpft und gebessert wurde (Nicollić). Nicollić vermutet, daß der therapeutische Erfolg auf die Endotoxinwirkung des Virus fixe zurückzuführen sei und empfiehlt besonders bei der gemeinen Epilepsie, die Anwendung der Tollwutvaccine. Wieder verschwanden diese Beobachtung und diese Anregungen in der Versenkung, bis 1950 p. v. Snitkin in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift über das Thema: "Ist die genuine Epilepsie durch Lyssa-Impfstoffe zu beeinflussen?" eine Arbeit erscheinen läßt. Erneut war es der Zufall, der ihn auf die Wirkung der Lyssa-vaccine aufmerksam machte. Einer seiner Patienten, den er wegen Grippe behandelte, gab in der Anamnese an, Epileptiker gewesen zu sein. Nach einem Hundebiß sei er gegen Tollwut geimpft worden und seitdem frei von Anfällen. Snitkin behandelte in der Folgezeit 36 Fälle von Epilepsie. Davon wurden 10 geheilt, 12 wesentlich gebessert, 8 blieben unbeeinflusst. Eine Wiederholung der Impfung brachte manchmal die Heilung. Während der Menstruation oder wenn ein Anfall auf-

tritt, injiziert er nicht. Nach jeder Injektion empfiehlt er 2 Stunden Bettruhe. 3 Kuren hält er für vertretbar. Er ist der Ansicht, daß die Behandlung mit Lyssa-vaccine ungefährlich ist, was jedoch bei der geringen Versuchszahl v. S n i t k i n 's nichts besagen will. Weiterhin vertritt er den Standpunkt, daß die genuine Epilepsie mit Tollwut-Impfstoff zu heilen ist. Wir selbst können außer systematischen Behandlungen mit Lyssa-vaccine über 2 Fälle aus den Jahren 1957/58 berichten, wo durch Zufall bei Epileptikern eine Impfung gegen Tollwut notwendig wurde und anschließend Anfallsfreiheit bzw. eine gute Besserung eintraten.

B. K i h n nahm sich dieser Beobachtungen an und erprobte die Wirkung der Hempt'schen Vaccine auf die Epilepsie. Er versuchte gleichzeitig Fleckfieberimpfstoff, da er früher bei anderen Erkrankungen damit günstige Erfahrungen gemacht hatte (essentielle Hypertonie).

Insgesamt wurden in den Jahren 1951 - 1959 600 Patienten so behandelt, 110 Fälle mit Fleckfiebertervaccine, 490 Fälle mit Lyssa-vaccine. Insgesamt wurden nahe 7000 Injektionen verabreicht. Bald zeigte sich, daß mit diesen Mitteln tatsächlich eine Beeinflussung des Krampfgeschehens möglich ist. Kihn berichtete darüber bereits 1954.

2) Injektionsmodus, Behandlungsergebnisse

Die Impfung wird fast ausschließlich nur bei Patienten durchgeführt, die durch medikamentöse und diätetische Maßnahmen 9 - 12 Monate anfallsfrei waren. Zur Behandlung wurde die Hempt'sche Tollwutvaccine der Behringwerke und der Fleckfieberimpfstoff der gleichen Firma verwendet. In letzter Zeit wurde ohne Ausnahme nur noch mit Lyssa-vaccine behandelt, da in unserem Raum die Beschaffungsmöglichkeiten für Fleckfiebertervaccine äußerst be-

grenzt sind und nicht unerhebliche Preisdifferenzen zum Tollwutimpfstoff bestehen.

Im allgemeinen wird, wie schon erwähnt, die Impfung mit Lyssa nach längerer Anfallsfreiheit (grand maux) durchgeführt, und zwar ausschließlich klinisch wegen der möglichen allergischen Reaktionen. Man geht dabei folgendermaßen vor. Jeden zweiten oder dritten Tag wird eine ansteigende Menge von Impfstoff injiziert. Meist beginnt man mit 0,2 - 0,5 ccm, steigert von Spritze zu Spritze bis auf 4,0 - 8,0 ccm pro Injektione, je nach Reaktionslage. So ergeben sich im Mittel 10 - 15 Injektionen. Die Dosis, die eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens des Patienten bewirkt, wird nicht überschritten.

Die Technik der Injektionen ist dabei so am besten bewährt: anfänglich gibt man nur eine geringe Menge des Impfstoffes (0,2 - 0,5 ccm) subkutan auf die Außenseite des Oberarmes in Höhe des Ansatzes des musculus deltoideus. Die nächste Injektion wird am anderen Arm an der gleichen Stelle mit etwas höherer Dosis (0,8 - 1,0 ccm) ausgeführt. Man wechselt dann jeweils die Seiten, so daß nur alle 4 - 5 Tage am selben Arm geimpft wird. Am Ort der Injektion bildet sich bei höheren Dosen häufig eine derbe Infiltration, die erst nach einigen Tagen völlig zurückgeht. In einem Drittel der Fälle entstehen am Ort der Einspritzung stärkere Reaktionen, die mit Rötung, Schwellung, teilweise purpuraartigen Hauterscheinungen und lokaler Temperaturerhöhung einhergehen und mit feuchten Umschlägen oder antiallergisch wirkenden Substanzen leicht zu beherrschen sind. Viele Autoren (Windorfer u.a.) empfehlen die Tollwutimpfung in die Bauchhaut. Diese Methode scheint uns jedoch nicht besonders günstig, da so die Gefahr einer Sekundärinfektion durch Kratzen und Schaben der Kleidung wesentlich größer ist. Im allgemeinen müssen die Patienten nur nach den

höheren Dosen nach der Spritze für zwei Stunden Bettruhe einhalten. Danach können die Epileptiker wieder aufstehen und ihren Tagesablauf weitgehend selbst bestimmen, damit möglichst die gleichen Belastungen an den Körper herantreten wie zuhause. Im Falle einer stärkeren Reaktion auf die Lyssatherapie, z.B. Fieber, Anfälle, so ist strikte Bettruhe notwendig. In etwa 2 Fällen von hundert muß man mit stärkeren allergischen Erscheinungen rechnen. In 8 Fällen traten Krankheitserscheinungen auf, die auf eine meningeale Reaktion hinweisen: leichte Nackensteifigkeit, Fieber bis zu $40,5^{\circ}\text{C}$, Benommenheit waren die Hauptsymptome. Dieser Zustand zeigte sich meist schon um den 10. Tag, so daß es sich dabei mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Antigen-Antikörperreaktion handelt. Man hüte sich bei Auftreten derartiger Erscheinungen die Injektionen sofort weiterzuführen, man warte erst das Abklingen des Zustandes ab. Dann kann man mit niedriger Dosis ohne Gefahr die Impfung fortführen. Während der ganzen Umstimmungsbehandlung mit Tollwut- oder Fleckfieberimpfstoff ändert sich an der medikamentösen und diätetischen Einstellung nichts. Diese Zeit gefährdet den Kranken mehr als sonst, da nicht allzu selten während der Impfung, die sich über einen Zeitraum von 4 - 5 Wochen erstreckt, Anfälle auftreten können. Bei 8,6 % der Patienten wurden während der Impfung Anfälle (grand maux) beobachtet, die zum Großteil auf die Belastung der Injektionen zurückzuführen sein dürften. Nach der Umstimmungsbehandlung erhöht sich dann aber die Krampfschwelle langsam, so daß ganz vorsichtig mit dem Abbau der Medikamente begonnen werden kann. Die Pulver oder Tabletten werden in halben Dosen einbehalten, erstmals nach 3 - 6 Monaten ein halbes Pulver, nach weiteren 2 - 3 Monaten ein weiteres halbes Pulver und so fort. Auf diese Weise kommt nach $1\frac{1}{2}$ - 2 Jahren ein völliger Abbau der Medikamente zustande. Treten wieder Anfälle auf, so kommt der Patient um eine Dauermedikation nicht herum. Die Kochsalzarme, leicht

säuernde, flüssigkeitsbeschränkte Diät darf auch nur schrittweise gelockert werden, und zwar ganz zuletzt. Auf stark kochsalzhaltige Nahrungsmittel sollte der Epileptiker für immer verzichten, ebenso auf Tagesflüssigkeitsmengen, die 1000 ccm überschreiten und auf Alkohol und Nikotin. Diese Stoffe können nach unseren Erfahrungen auch nach jahrelanger Anfallsfreiheit Anfälle provozieren. Wird bei der ersten Impfstoff-Behandlung kein Erfolg erzielt, so sollte man sich zu einem zweiten, eventuell sogar dritten Versuch entschließen, der oft noch die erwünschte Besserung bringt.

Von den 600 Epileptikern, bei denen nach längerer Anfallsfreiheit durch Medikamente und Diät eine Impfstoff-Behandlung zur "Umstimmung" durchgeführt wurde, griffen wir wahllos 200 Patienten heraus (alle nur einmal mit Impfstoffen behandelt) und stellten eine Nachkontrolle an. Die Impfung hatte vor 6 Monaten bis 6 Jahren stattgefunden. Alle Patienten litten an grand maux, ein Teil gemischt mit petit maux und Absencen. Wir erhielten folgendes Ergebnis (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14

Ergebnisse der Impfstoff-Behandlung bei Epilepsie.
Gruppeneinteilung siehe Text

Gruppe	Lyssa- Vaccine	Fleckfieber- Vaccine	Gesamt- ergebnis
1	36 (24 %)	17 (34 %)	53 (26,5 %)
2	56 (37 %)	20 (40 %)	76 (38,0 %)
3	27 (18 %)	6 (12 %)	33 (16,5 %)
4	18 (12 %)	3 (6 %)	21 (10,5 %)
5	13 (9 %)	4 (8 %)	17 (8,5 %)
gesamt	150	50	200 Fälle

=====

Wir wählten folgende Gruppeneinteilung:

- Gruppe 1: Die Patienten blieben bei Abbau der Medikation und teilweise auch der Diät völlig frei von Störungen (6 Monate - 6 Jahre n.B.)
- Gruppe 2: Die Patienten hatten nach der Impfstoffbehandlung keine großen Anfälle mehr, Absencen sind noch aufgetreten, teilweise aber nur 2 - 4 im Jahr!
- Gruppe 3: In dieser Gruppe sind diejenigen Patienten enthalten, die zwar wieder große Anfälle nach der Umstimmungsbehandlung bekamen, aber nur sehr selten (2 - 3 Anfälle pro Jahr), meist bei besonderen Gelegenheiten wie schwerem Diätfehler, Alkoholgenuß, starker seelischer Erregung, so daß von einer deutlichen Besserung gesprochen werden kann.
- Gruppe 4: Diese Patienten zeigten eine geringe Besserung ihres Leidens, die Intervalle zwischen den Anfällen verlängerten sich auf etwa das Doppelte des früheren Wertes.

Gruppe 5: Diese Patienten bekamen bei Abbau der Medikation und Diät ihre Anfälle wieder mit der gleichen Intensität und Häufigkeit wie vor der Behandlung.

Nach den in Tabelle 14 ersichtlichen Ergebnissen liegt zweifellos eine günstige Beeinflussung des epileptischen Krankheitsgeschehens vor. Wir führen das Ergebnis fast ausschließlich auf die "Umstimmungsbehandlung" zurück, denn derartige Ergebnisse lassen sich nicht mit Spontanremissionen erklären. Es ist ein bequemer Standpunkt, die guten Erfolge einer Therapieform, von der man selbst nichts hält, mit der Behauptung abzutun, es handele sich um Spontanremissionen.

Zwischen den Ergebnissen mit Fleckfiebertvaccine und denen mit Lyssavaccine ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Die beiden ersten Gruppen (sehr gute und gute Erfolge) zusammengefaßt, ergeben 74 Prozent bei Fleckfiebertvaccine und 61 Prozent bei Lyssaimpfstoff. Diese Differenz bedeutet bei der geringen Zahl der Behandlungen (200 Fälle) keine Signifikanz.

Bei der weiteren Aufschlüsselung der Behandlungsergebnisse interessierte uns besonders, ob eine verschiedene Beeinflußbarkeit der symptomatischen und der Epilepsie nicht nachweisbarer Genese durch die Vaccine-Therapie vorliegt. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse nach diesem Gesichtspunkt getrennt. (Siehe Tabelle 15).

Tabelle 15

Ergebnisse der Impfstoffbehandlung getrennt nach Genese der Anfälle (Gruppeneinteilung wie Tabelle 14)

Gruppe	Epilepsie nicht nachweisb. Genese	symptomatische Epilepsie	Gesamtergebnis
1	42 (29 %)	11 (20 %)	53 (26,5 %)
2	55 (38 %)	21 (38 %)	76 (38,0 %)
3	21 (15 %)	12 (22 %)	33 (16,5 %)
4	15 (10 %)	6 (11 %)	21 (10,5 %)
5	12 (8 %)	5 (9 %)	17 (8,5 %)
gesamt	145	55	200 Fälle

Nach diesem Ergebnis kann man sagen, daß vielleicht eine günstigere Beeinflussung der Epilepsie nicht nachweisbarer Genese vorliegt, jedoch sind auch hier die Unterschiede zu gering, als daß eine endgültige Behauptung über eine bessere Einwirkung auf die eine oder andere ätiologische Form der Epilepsie aufgestellt werden könnte. Der einzige deutliche Unterschied in der Beeinflussung der symptomatischen und "idiopathischen" Epilepsie ergibt sich in Gruppe 1, den völlig störungsfreien Patienten, wo die symptomatischen Epilepsien rund 10 Prozent schlechter abschneiden (20 zu 29 %).

Einige Aussagen über die Lyssa- bzw. Fleckfieberimpfstoffbehandlung erscheinen noch angebracht. Auch hierbei ist die Tendenz zu verzeichnen, daß erst seit kurzem bestehende Epilepsien besser ansprechen als schon jahre- und jahrzehntelang anhaltende Anfallsleiden. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, daß viele Patienten angaben, nach der Umstimmungsbehandlung leistungsfähiger geworden zu sein. Von den 200 nachuntersuchten Epileptikern gaben 98 Patienten an, daß ihre Arbeitsfähigkeit gestiegen sei, 88 Patienten blieben in ihren Arbeitslei-

stungen unbeeinflusst und bei 14 Fällen hat sich die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit vermindert. Von den 200 Patienten können 163 (= 81,5 %) ihrem Beruf nachgehen, die übrigen 37 Epileptiker werden von Familienmitgliedern betreut und versorgt, bei letzteren handelt es sich allerdings zum Teil um Schüler und Haustöchter, die naturgemäß auf die Unterstützung anderer angewiesen sind. Diese letzten Fragen treffen einen Kernpunkt des Problems Epilepsie: sind Epileptiker fähig, sich selbst und vielleicht eine ganze Familie zu erhalten ohne die Hilfe anderer? Gelingt uns dies auch nur in wenigen Fällen, so können wir sagen, daß eine befriedigende Therapie getrieben wurde.

Eine weitere Frage, die uns im Zusammenhang mit der Impfstoffbehandlung interessiert, ist, ob außer den großen Anfällen auch die petit malx und Absencen zu beeinflussen sind. In unserem Krankengut befinden sich 6 "ungeklärte" Pyknolepsien. Das Ergebnis war sehr gut, in der Beobachtungszeit traten keine Störungen mehr auf. Bei manchen Epilepsien vom gemischten Typ, wo die Absencen medikamentös nicht zu beeinflussen waren, trat nach der Lyssavaccine-therapie völlige Anfallsfreiheit ein, andere Fälle dagegen waren auch dadurch nicht zu bessern. In solchen Fällen bewirken nicht selten psychotherapeutische Eingriffe in die Gesamtsituation des Kranken eine Heilung. Kohn berichtet beispielsweise von einem Epileptiker, der täglich 20 - 30 Absencen hatte. Er genes augenblicklich, als er vom über-vorsorglichen Elternhaus befreit und in einen Beruf gebracht wurde. Immer wieder konnte in der Klinik die Beobachtung gemacht werden, daß vor allem kindliche und jugendliche Epileptiker, die während mehrwöchiger Behandlung keine einzige Absence hatten, bei der Abholung durch die Eltern oder Verwandte infolge der damit verbundenen inneren Erregung und Freude Absencen in dauernder Folge produzierten. Hierbei liegt also auch viel Psychisches und es bietet

sich für den ärztlichen Psychotherapeuten ein weites Betätigungsfeld.

3) Nebenwirkungen der Tollwutimpfung

Von Seiten der Serologen und Bakteriologen wird immer wieder auf die Komplikationen der Tollwutimpfungen, neuerdings auch schon im Zusammenhang mit der Epilepsitherapie, hingewiesen. Auch wir wollen dieses Thema etwas genauer besprechen.

P a s t e u r, der mit seinen Mitarbeitern in den Jahren 1881 - 1885 die Herstellung der Tollwutvaccine möglich gemacht hat, beschrieb bereits 1888 die ersten postvaccinalen Lähmungen. Pasteur verwandte zur Impfung gegen Lyssa das sogenannte Virus fixe, ein durch fortgesetzte Kaninchenpassagen modifiziertes, in seiner Inkubationszeit auf etwa 14 Tage verkürztes und in seiner Wirkung stark abgeschwächtes "Straßenvirus". Die Impfung mit diesem Material war nur an eigens dafür eingerichteten Instituten möglich, auch war das Virus fixe nicht so ganz gefahrlos und konnte bei disponierten Personen zu schweren Impfschäden führen. A l i v i s a t o s führte dann die Impfung mit abgetötetem Virus ein, eine Methode, die von Hempt weiter ausgebaut wurde und nach der heute die Behringwerke die Tollwutvaccine herstellen. Dieser Impfstoff birgt lange nicht die Gefahren in sich wie die Pasteurvaccine mit dem nur abgeschwächten Virus fixe, das doch die Fähigkeit besitzt, wieder virulent zu werden. Mit der Hemptschen Vaccine kommt es nur in äußerst seltenen Fällen zu Reizung des Zentralnervensystems, Störung der Blasen-Mastdarmfunktion oder gar aufsteigenden Lähmungen vom Typ der Landry'schen Paralyse. Es kann auch zu allergischen Reaktionen kommen, wie starkes Ödem, Rötung und Pruritus an der Impfstelle. Abzeßbildung ist selten. Ferner können vor allem bei bereits früher sensibilisierten Personen Kollapserscheinungen, generalisierte Urticaria oder angioneurotisches Ödem (Quincke) auftreten (S c h i n d l e r). Die Mittel der

Wahl für die letzteren Komplikationen sind Antihistaminica.

Außer der Hemyt'schen Lyssa-vaccine gibt es noch andere Impfstoffe, z.B. die Semple- oder die Flury-vaccine, doch haben wir damit keine Erfahrungen.

Wir führen nur eine Anzahl von Berichten über die durch Lyssa-vaccine möglichen Komplikationen an.

A n s e l l gliedert die Komplikationen wie folgt auf:

1. Akute aufsteigende Paralyse vom Typ der Landry'schen Paralyse. Mortalität etwa 50 %;
2. Dorso-lumbale Querschnittsmyelitis, etwas häufiger als 1. Mortalität unter 5 %;
3. Mono- oder Polyneuritis (vom Typ Guillain-Barré, albuminocytologische Dissoziation) mit Befall von peripheren und Gehirnnerven, selten Befall des Opticus.
4. Meningo-Encephalomyelitis.

Einen ausführlichen Bericht über Impfkomplicationen gaben Uchimura, Shiraki und Haruhara. Sie fanden unter 8070 gegen Tollwut geimpften Personen in 51 Fällen irgendein neurologisches Symptom (= 0,63 %) und sogar in der Hälfte dieser Fälle Hirnerscheinungen. Allerdings wurde die Pasteur vaccine verwendet. Akuter Temperaturanstieg und der multiplen Sklerose ähnliche Encephalomyelitiden wurden beschrieben. Über die Ätiologie und den Entstehungsmechanismus können die Autoren vorläufig nichts Sicheres aussagen. Die Befunde haben jedenfalls lebhaft Diskussionen bezüglich der Ätiologie der multiplen Sklerose ausgelöst. Die Störungen traten jeweils erst nach wiederholten Einspritzungen auf, so daß die Autoren die Möglichkeit in Betracht ziehen, es könnten immunbiologische Vor-

gänge eine Rolle spielen. Mit der inaktivierten Vaccine (Hemph) sollen nach Shiraki, Uchimura und Haruhara die Gefahren nur halb so groß sein. Unter dem 13. Lebensjahr war interessanterweise kein einziger Fall von Komplikation aufgetreten. Die Störungen zeigten allgemein eine gute Tendenz zur Rückbildung, Wesensänderung kann eintreten. Die Mortalität beträgt bei den 51 Fällen dieser Autoren 20 %.

Im einzelnen stellten sie folgende neurologische Störungen fest, die in Tabelle 16 aufgeführt sind.

Tabelle 16

Impfkomplikationen bei Lyssaimpfung

Art der Störung	Fälle
Sehstörung	18
Extremitätenlähmung	16
Pathologische Reflexe	12
Polyneuritis	11
Sensibilitätsstörungen	10
Blasen-Mastdarmstörung	10
Facialislähmung	4
Aphasie	3
Epileptische Anfälle	1
Narkolepsie	1

Die beiden Fälle von Epilepsie und Narkolepsie sind uns zweifelhaft. Die Autoren bezogen dies, auf aus anderen Gründen entstandene neurologische Erkrankungen geschlossen werden konnten. Die Lebenszeit, von dem tollwütigen Tier gebissen worden zu sein, beträgt nicht. Aus diesen Gründen fordert Schindler: "Solange Impfserum verwendet werden, die Hirngewebe enthalten, soll auch der

Gefahr neuroparalytischer Komplikationen die Indikation zur Impfung mit größter Sorgfalt gestellt werden."

Ein weiterer Autor, G r e e n w o o d , konnte ebenfalls die Beobachtung machen, daß Erwachsene häufiger an einer Komplikation erkranken als Kinder. Man müsse auf 5800 Impflinge mit einem Fall von Impflähmung rechnen ($= 0,017 \%$) und bei 25000 Geimpften mit einem Todesfall ($= 0,004 \%$). Sellers stellte in Amerika unter 50000 Geimpften 7 Fälle von Impfparalyse fest ($= 0,014 \%$), von diesen sind 3 gestorben ($0,006 \%$). Bei den letzteren wäre eine Impfung nicht notwendig gewesen. Therapeutisch kann beim Auftreten der ersten Erscheinungen ein Versuch mit kleinen Impfstoffmengen als Desensibilisierung unternommen werden (Tunauer). Im Tierversuch hat adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortison eine die neuralen Komplikationen hemmende Wirkung gezeigt (Jerwig). Ho. Fadozeen und Siegel erzielten mit ACTH Stillstand der Lähmungen und Besserung des Allgemeinzustandes. Sie fanden bei 14000 Patienten, die mit der Semple-Vaccine geimpft waren, 17 Zwischenfälle ($= 0,12 \%$). Winkler und Starke hatten bei 5925 Impfungen 6 Schockzwischenfälle und 1 Impfkomplication mit Kolombenarthritis. A r n o u l t berichtet über 50000 Impfungen aus den Jahren 1891 - 1954. Die Gesamtsterblichkeit betrug $0,089 \%$ (nicht etwa nur der Komplikationen). In neuerer Zeit konnten mehrere Autoren die erfreuliche Mitteilung machen, daß seit Einführung der P h e n o l v a c c i n e überhaupt keine Komplikation mehr aufgetreten ist (Pietrini, Bequignon, Vialat, letztere für das Berichtsjahr 1954). H o t t l e und P e e r s haben herausgefunden, daß der myelinotrope Faktor, der für die postvaccinalen Komplikationen verantwortlich zu machen ist, durch Zentrifugieren einer 5 %igen Hirnsuspension in Aqua destillata bei 1000 G eine Stunde lang entfernt werden kann. Durch Behandlung mit Protamin nach der Technik von Norden wird

der gleiche Effekt erzielt werden (J e r v i s). Allerdings haben diese Verfahren noch keine praktische Anwendung gefunden (Schindler).

Über die Impfung gegen Flecktyphus ist zu sagen, daß außer allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen keinerlei Komplikationen bekannt geworden sind (Wohlrab).

Bei unseren 490 Lyssageimpften Epileptikern sind 6 mal stärkere allergische Erscheinungen mit Fieber (40°C), Kopfschmerzen, Benommenheit und leichtem Meningismus beobachtet worden. Lokale Reaktionen traten, wie schon erwähnt, öfter auf. Bei den 110 Fleckfiebergeimpften kam es zweimal zu dem gleichen Krankheitsbild, wie oben bei Tollwutimpfung beschrieben. Alle Fälle bildeten sich unter Antihistaminicis völlig zurück. Neurologische Komplikationen sind bei den rund 500 Tollwutimpfungen bisher in keinem Fall beobachtet worden und bei der geringen Zahl der Behandelten nicht zu erwarten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei der Seltenheit der gefährlichen Komplikationen (0,02 %) eine Behandlung der Epilepsie mit Tollwutimpfstoff (Hempt'sche vaccine) vertretbar erscheint, zumal auch bei der medikamentösen Therapie mit den gebräuchlichen Mitteln immer wieder Todesfälle als Folge der Therapie auftreten. D. J a n z berichtet z.B. bei 2500 Behandlungen von 7 Todesfällen infolge der Therapie (= 0,28 %). Man muß allerdings in jedem Einzelfall den Patienten während und möglichst noch einige Wochen nach der Impfung genauestens beobachten, damit im Falle einer beginnenden Komplikation sofort Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können. Aus diesem Grunde sind wir der Meinung, daß die I m p f b e h a n d - l u n g d e r E p i l e p s i e m i t L y s s a - v a c c i n e g r u n d s ä t z l i c h n u r s t a t i o n ä r durchgeführt werden darf.

7. Zusammenfassung

Nach kurzer Schilderung der heutigen Situation in der Epilepsitherapie wird auf einige Theorien zur Pathogenese der Epilepsie hingewiesen. Die wichtigsten Ergebnisse in der Erforschung der anfallsauslösend wirkenden Momente wurden in den wesentlichen Punkten festgehalten. Die Theorie von S e l b a c h , der die Epilepsie als einen gestörten Regelmechanismus anspricht, faßt in eleganter Weise die vielen Einzelergebnisse zusammen. Anschließend versuchten wir, zwei ältere Therapieverfahren, die ketogene Diät und die Boraxtherapie und die damit erzielten Erfolge kurz in ihrer Wirkungsweise zu erläutern.

Die Kombinationsbehandlung nach B. K i h n erinnert sich dieser bei uns etwas zu Unrecht vergessenen Methoden und baut sie in die Therapie ein. Ein von B. Kihn angegebene "Antiepilepticum" wird in seinen neuropharmakologischen Wirkungen besprochen. Es ist ein Mittel, das bei allen Formen der Epilepsie wirksam ist, besonders bei großen Anfällen. Auf die möglichen Nebenerscheinungen wird hingewiesen, ebenso werden die unangenehmen Nebenwirkungen der heute am meisten gebräuchlichen Antiepileptica aufgezählt.

Im folgenden Abschnitt werden einige interessante Befunde mitgeteilt, so über die Geschlechtsverteilung bei Anfällen, auslösende Ursachen, Genese der Anfälle, Bedeutung der Schwangerschaft, der Menstruation und Menarche für das Anfallsgeschehen. Weiterhin wurden die einzelnen Anfallsformen untersucht, wobei sich besonders eine ungünstige Entwicklung der Primolepsie feststellen ließ, einer Krankheit, die früher als besonders gutartig galt. Diagramme, die an Hand des großen Patientenmaterials angefertigt wurden, zeigen das Erkrankungsalter für Epilepsie auf. Die Behandlungsergebnisse mit der Kombinationsmethode nach

B. Kohn waren überraschend günstig. Rund 80 - 90 % der 1200 so behandelten Epileptiker sprachen auf die Therapie gut an.

Im Anhang wird das Problem der Operation der fokalen Epilepsien gestreift. Heute kommt man immer mehr davon ab, zu operieren, da die Aussichten auf Heilung gering sind.

In einem letzten Kapitel wird die Entwicklung der unspezifischen Reizkörpertherapie bei Epilepsie aufgezeigt. Schon vor rund 50 Jahren hat man mit Lyssa-Vaccine versucht, Epilepsie zu heilen, oft gelang dies. Kohn hat mit Lyssa- und Fleckfiebertvaccine etwa 600 Epileptiker behandelt. Bei 200 Patienten wurden Nachkontrollen unternommen, die zweifellos eine Wirksamkeit dieser Methode bestätigen konnten. Leider besitzen wir heute noch nicht die Möglichkeiten, den Wirkungsmechanismus dieser Methode voll zu klären, was ja bei vielen unserer heutigen Therapieverfahren der Fall ist. Zum Abschluß haben wir noch die Nebenwirkungen der Tollwutimpfung ausführlich besprochen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s s

- Almqvist, R.: Excerpta medica, Sect. VIII.
Vol. IV. 1951. 427 (1951)
- Ansell, I.: Zentralbl. Bakt. Ref. 149.
282 (1952)
- Arnold, A., Ulrich, L.: Dtsche. med. Wschr. 76/5.
146-148 (1951)
- Arnoult, H.: Zentralbl. Bakt. Ref. 158.
422 (1953)
- Bamberger, Ph. und
Matthes, A.: Anfälle im Kindesalter.
S. Karger-Verlag Basel-New York
1959
- Bechterew: Zit. nach Schweitzer, L.: Inaug.-
Diss. Erlangen 1953
- Bequignon, R. und
Vislat, C.: Zentralbl. Bakt. Ref. 159. 321
(1956)
- Digwood: Zbl. f. Neurol. 38. 470 (19)
- Birkmayer, H.: Hirnverletzungen. Wien. Springer-
Verlag 1951
- Biswanger: Pharmakologische Würdigung des
Borax. München 1846
- Bridge, E.M.: Zit. nach Bamberger, Ph. u.
Matthes, A.: Anfälle im Kindes-
alter. S. Karger-Verlag New-York,
Basel 1959. Seite 137
- Bovet: Schweizer Arch. für Neurol. 31. I
(1925)
- Cairns, R.: Epilepsie. The med. Press. London.
222/4 76-79 (1949)
- Carter, S., Sciarra, D., Excerpta medica. Section VIII.
Merritt, H. H.: Vol. IV. 448 (1951)
- Choroschko, W. K.: Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych.
98. 3/4. 545. (1925)
- Choroschko, W. A.: Zentralbl. Neur. 98. (1926)

- Christian, W. und
Hallen, O.: Über Auslösung und Provokation
epil. Anf. d. Aneurzol-Injektion.
Nervenarzt. 28. 160 (1957)
- Clemmesen, C.: Inanition und Epilepsie. Levin &
Munksgaards Forlag, Kopenhagen 1932
- Curry Bioklimatik. Bd. 2. 1946
- Davidson, Jr. D. T. und Excerpta med. Sect. VIII. Vol. IV.
Lennox, W. G.: 447 (1951)
- De Rudder u. Ficker: Föhn und Föhneinwirkungen.
Leipzig 1948
- Dijoud u. Magret: Zit. nach Schweitzer, L.: Inaug.-
Diss. Erlangen 1953
- Döllken: Münchner med. Wschr. 67. 1214
(1920)
- Dreyer, R.: Erfahrungen mit Mesantoin
Dtsche. med. Wschr. 79. 1215 (1954)
- Dreyer, R.: Zur Praxis der petit-mal Epilepsie.
Nervenarzt. 26. 225 (1955)
- Dreyer, R.: Erfahrungen mit Mylepsin in der
Epilepsiebehandlung. Dtsche. med.
Wschr. 42. 1681 (1956)
- Dreyer, R.: Die konservative Therapie der
Epilepsie. Nervenarzt. 28. 148
(1957)
- Eichholtz, F.: Pharmakologie. Springer-Verlag 1948
- Ellebjerg, J.,
Lund. M., Saxe, L.: Excerpta medica. Sect. VIII.
Vol. III 3784 (1950)
- Engel, R.: Nervenarzt. 6. 120 (1933)
- Fackenheim, S.: Mohnher. med. Wschr. 58/35.
1872 - 1874 (1911)
- Fackenheim, S.: Zbl. f. ges. Neur. u. Psych.
Ref. 44. 778 (1926)
- Finlayson, A. I.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. II.
1513 (1949)
- Forster, F. A. und
Borkowski, W. J.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. III
3789 (1950)

- Frisch, F.: Die Epilepsie (Weidmann. Wien 1937)
- Gayle, Jr. R. F.,
Lynch, J. P.,
Scherer, J. E.: Excerpta med. Sect. VIII Vol. II
1521 (1949)
- Giordano, G. G.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. II.
2431 (1949)
- Gowers: Zit. nach O. Wuth: Fortschr. d.
Neurol. II. 449 - 479 (1930)
- Greenwood, M.: Bull. Health. Organizat. League
of Nations 12. 301 - 364 (1945/46,
- Grosse: Citrullammon V. Arzneimittel- und
Forschungsstelle für Psych.
Günzburg /Donau
- Gruhle, H. W.: Handb. d. Geisteskrankheiten.
Springer-Verlag 1930. Bd. VIII/IV.
Epileptische Reaktionen u. epil.
Krankheiten. 669 - 713
- Grünthal, E. und
StörRING, G. E.: Allgem. u. spez. Psychiatrie.
Verlag v. S. Karger, Basel 1955
- Haldane: Zit. nach Schweitzer, L.: Inaug.-
Diss. Erlangen 1953
- Heydt, A. von der: Med. Klinik 50/38. 1609 - 1611
(1955)
- Hoff, H.: Mchnr. med. Wschr. 82. 1478 (1935)
- Hoff, H.: Mchnr. med. Wschr. 87. 237 (1940)
- Hottle, G. A.,
Peers, J. H.: Excerpta medica. Sect. IV. Part. I.
2418 (1955)
- Janz, D.: Die klinische Stellung der
Pyknolepsie. Dtsche. med. Wschr.
80. 1392 - 1400 (1955)
- Janz, D.: Die medikamentöse Behandlung der
epileptischen Anfallserkrankungen.
Vortrag auf der 11. Deutschen
Therapiewoche, Karlsruhe 1959
- Janz, D.: Medizinische, 42. 1517 - 1523 (1957)
- Jervis, G. A.: Bull. world. Health. Organizat.
10. 837 - 844 (1954)

- Jochheim Zit. nach Schweitzer, L.: Inaug.-
Diss. Erlangen 1953
- Jung, R.: 9. Wissenschaftliche Ärztetagung
Nürnberg 1958
- Kaplan, S. R., Levy, G., Excerpta med. Sect. VIII. Vol. III
Schwartz, S.: (1950. 1927
- Keith, H. M.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. I
1225. (1948)
- Keith, H. M.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. I
1500. (1948)
- Keith, H. M.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. I
1763 (1948)
- Kihn, B.: Zur Behandlung der Epilepsie.
Med. Klinik. 48. 1237 (1953)
- Kihn, B.: Über die Behandlung der Epilepsie.
Med. Klinik. 49. 740 - 746 (1954)
- Kihn, B.: Weitere Erfahrungen in der Behand-
lung der Epilepsie. Med. Klinik. 51.
942 - 945 (1956)
- Kihn, B.: Epilepsie. in Innere Med. in Praxis
u. Klinik. H. Braun. Medica-Verl.
Stuttg.-Wien-Zürich 1957
- Kihn, B.: Die neuzeitliche Therapie der
Epilepsie. Berliner Ärzteblatt 71.
13. (1958)
- Kinnier Wilson, S. A.: The Epilepsies. Hdbch. Neurol.
Bumke u. Foerster. Springer-Berlin
17. Bd., S. 1 - 86
- Klien, H. D.: Kurzer Überblick über die Hydantoin-
therapie bei Epilepsie.
Inaug.-Diss. Erlangen 1954
- Kloek, J.,
Lederboer, B. C.: Niederl. Z. Zeitschr. f. Heilk. 1./7.
485 - 494 (1948)
- Lennox, W. G.: Zbl. f. Neurol. u. Psych. 46 (1927)
- Lindenberg, W.: Med. Klinik 48. 633 - 636 (1953)

- Loew, F.: Neurochirurgie, in Lehrb. Chirurgie: Hellner, Vohschulte, Wissen, Thieme-Verlag Stuttg. 1957. 254
- Maier, C.: Mschr.f. Psych. 91. 41. (1935)
- Mannhenke, W.: Psych.-Neur. Wschr. 40. 42 (1938)
- Marsh, C., Miller, V.J.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. III 3786 (1950)
- Mc Pacedan, A. J. S., Zbl. Bakt. Ref. 156. 562 (1955)
- Choa, G. H.:
- Mc Quarrie, I.: Amer. Jour. Dis. child. 38. 451 (1929)
- Mc Quarrie, I.: Amer. Jour. Dis. child. 43. 1519 (1932)
- Meier, U.: Knochenmarkschädigungen d. mod. Antikonvulsiva. Dtsche. med. Wschr. 78. 1107 (1953)
- Merrit, H. H., J. amer. med. Ass. 111. 1068
- Putnam, T. J.: (1938)
- Meyer-Mickeleit, R. W.: Die Dämmerattacken als charakteristischer Anfallstyp bei der temporalen Epilepsie. Nervenarzt. 24. 331 (1953)
- Millizyn, W. A.: Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 61. 2. 114 - 127 (1926)
- Möller, K. v.: Die Pharmakologie als theor. Grundlage e. rationellen Pharmakotherapie. Benno Schwabe & Co.-Verlag, Basel. 1953
- Mustard, H. S., Anderson, S. C., Excerpta med. Sect. VIII. Vol. IV 1997 (1951)
- Livingston, S.:
- Nicolíć, L.: Mehrer. med. Wschr. 82. 37. 1493 (1935)
- Wikitin, M.: * Lyssa-Impfung und Epilepsie Mehner. med. Wschr. 28. 1549 - 1552 (1914)

- Kittner, K. und
Steinmann, H. W.: Klinik und Therapie symptomatischer
Anfallsleiden. Heft 69 der Schrif-
tenreihe Arbeit und Gesundheit.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
- Ossokin, N. E.,
Ochsenhändler, W. E.: Schweiz. Arch. Neur. Psych. 15.
1.60 - 63 (1924)
- Paal, G.: Med. Klinik. 52/13. 523 (1957)
- Penfield, W.,
Flanigin, H.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol IV.
2/14 (1951)
- Petermann, M. G.: The ketogenic diet in the treatment
of epil. Amer. Journ. dis. child.
28. 28 (1924)
- Petermann, M. G.: The ketogenic diet in epilepsy.
Journ. amer. med. Assoc. 84. 1979
(1925)
- Petermann, M. G.: The ketogenic diet. J. amer. med.
assoc. 90. 1427 (1928)
- Petrini, M.: Zbl. Bakt. Ref. 151. 255 (1953/54)
- Pribram, H.: Dtsche. med. Wschr. 48. 31. 1031-1033
(1922)
- Reinwein, H.: Endokrine, Stoffwechsel- u. Ernäh-
rungsstörg. in H. Dennig: Lehrb. d.
inn. Med. Thieme-Verlag 1957
- Robinson, L. J.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol I.
618 (1948)
- Schachter, M.: Excerpta med. Sect. VIII. Vol. IV.
428 (1951)
- Schindler, R.: Die Tollwutimpfung in Spieß. d.
Schutzimpfungen. Thieme-Verlag
Stuttg. 1958, Seite 205 - 218
- Schweitzer, L.: Die Wirkungen der Boraxtherapie bei
Epilepsie. Inaug.-Diss. Erlangen 1953
- Selbach, H.: Hdbch. d. inneren Medizin. Springer-
Verlag 1953. Bd. V/3. 1082 - 1227
- Selbach, H.: 9. Wissenschaftliche Ärztagung
Nürnberg (1958)
- Selbach, H.: Die Pathogenese des epileptischen
Anfalls vom Standpunkt des Regel-
kreisprinzips. Ärztl. Praxis XI. 19.
1959

- Selig: Zit. nach Fackenheim, Abhner. med. Wschr. 58. 1872 (1911)
- Sellers, E. F.: Zbl. Bakt. Ref. 147. 372 (1950)
- Semple, D.: Brit. Med. J. 333 - 336 (1919 II)
- Smith, L. J.: Ist die genuine Epilepsie durch Epissa-Impfstoffe zu heilen? Dtsche. med. Wschr. 75. 467. (1950)
- Spengler, H. H.: Abhner. med. Wschr. 57/47. 2490 (1910)
- Stauder, A. H.: Konstitution u. Wesensänderung d. Epileptiker. Georg-Thieme-Verlag Leipzig 1938
- Stubbe Teglbjoerg, H.P.: Ref. Zbl. Neur. 80. 495 - 497 (1936) (Levin & Munksgaards, Kopenhagen) (1956)
- Tönnes, W.: Med. Klinik, 17. 709 (1947)
- Toulouse, Ed.,
Marchand, L.: Rev. Psychiatr. Ref. 17. 177 (1913)
- Toulouse, Ed.,
Marchand, L.: Z. Neur. 112. 506 - 548 (1920)
- Tunauer, E. F.: Arch. Pediatr. 70. 45 - 60 (1953)
- Uchimura, A.,
Shiraki, K.,
Hadamard, Ch.: Nervenarzt. 29. 7. 303 - 307 (1958)
- Vollmer, H.: Diätet. Beh. der. Epil. i. Kindesalter. Dtsche. med. Wschr. 54/ 16. 677 (1928)
- Weber, G.: Die chirurg. Beh. focaler Epilepsien. Dtsch. med. Wschr. 80/46. 1697 - 1702 (1955)
- Weinland, H. L.: Über den Wasserhaushalt bei Epilepsie. Arch. Psychiatr. 183. 401 - 417 (1949)
- Weiss, A.: Neuropathologie des Kindes. in Opitz. De Kinder: Pädiatrie, Berlin 1957. S. 927

- Windorfer, A.: Die Viruskrankheiten. in Opitz,
De Rudder Pädiatrie, Springer-Ver-
lag. 1957. S. 550
- Wilder.: Zit. nach Rettermann H. G. Amer. J.
dis. child. 28. 33 (1924)
- Winkler, Chr.,
Starke, G.: Klin. Erfahrung. m. d. Tollwutschutz-
impfung. Zbl. Bakt. Ref. 161. 24
(1957)
- Wohlrab, R.: Die Flecktyphusschutzimpfung. in
Spieß, H.: Schutzimpfungen. Thieme-
Verlag. 1958, S. 297 - 301
- Wuth, O.: Fortschr. d. Neurol. II. S. 459
(1930)
- Ziehen, V.: Neuere Wege der Epilepsiebehandlung
Möhrer. med. Wschr. 1017/18 (1950)

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich

Herrn Professor Dr. med. Berthold K i h n

für die gütige Überlassung des Themas ergebenst danken.
Durch Übermittlung seiner reichen, jahrzehntelangen
Erfahrungen mit Epileptikern, die er mir in Diskussionen
und Gesprächen in väterlicher Weise nahebrachte und
durch die Möglichkeit, in seiner Klinik praktisch zu
arbeiten, trug Herr Professor Kihn wesentlich zur
Gestaltung dieser Arbeit bei. Ich fühle mich Herrn
Professor Kihn gegenüber zu tiefem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1935 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Christian Kazner und seiner Ehefrau Kunigunde, geb. Hirschmann in Erlangen geboren.

Das Abitur legte ich im Juni 1953 am Gymnasium Fridricianum in Erlangen ab.

Im November 1953 ließ ich mich zunächst für Zahnheilkunde immatrikulieren, ab November 1954 wandte ich mich jedoch dem Studium der Medizin zu, da ich mir den ärztlichen Beruf als Lebensaufgabe gewählt habe.

An der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen habe ich 11 Semester absolviert, während der Semesterferien famulierte ich mehrmals in der neurologischen Privatklinik Prof. Dr. med. Berthold Kihn.

Nach Ablegung der vorgeschriebenen ärztlichen Zwischenprüfungen bestand ich am 10. Juni 1959 das medizinische Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß zu Erlangen.

Seit 1. Juli 1959 bin ich als Medizinalassistent in der neurologischen Privatklinik Prof. Dr. med. Berthold Kihn zu Erlangen tätig.

